

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 30,97 mg laktozes.

20 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 18,16 mg laktozes.

100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 90,801 mg laktozes.

140 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 127,121 mg laktozes.

180 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 163,441 mg laktozes.

250 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 227,001 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

5 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu zaļā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "890". Korpus ir ar uzrakstu "5 mg" un divām līnijām.

20 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu dzeltenā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "891". Korpus ir ar uzrakstu "20 mg" un divām līnijām.

100 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu rozā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "892". Korpus ir ar uzrakstu "100 mg" un divām līnijām.

140 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu zilā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "929". Korpus ir ar uzrakstu "140 mg" un divām līnijām.

180 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu sarkanā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "930". Korpus ir ar uzrakstu "180 mg" un divām līnijām.

250 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu melnā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu "893". Korpus ir ar uzrakstu "250 mg" un divām līnijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide cietās kapsulas ir indicētas:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēju multiformo glioblastomu ārstēšanai vienlaicīgi ar staru terapiju (ST) un pēc tam monoterapijas veidā,
- bērnu no 3 gadu vecuma, pusaudžu un pieaugušo pacientu ar ļaundabīgu gliomu, piemēram, multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocitomu ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide cietās kapsulas drīkst ordinēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

Temozolomide cietās kapsulas lieto kombinācijā ar lokālu staru terapiju (vienlaikus terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildus temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaikus terapijas fāze

TMZ lieto perorāli devā pa 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar lokālu staru terapiju (60 Gy nozīmē 30 frakcijās). Vienu reizi nedēļā pamatojoties uz hematoloģiskajiem un ne-hematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem TMZ lietošana var tikt izlaista vai vispār pārtraukta, bet devas lielums netiks samazināts. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām) pie sekojošiem parametriem;

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$;
- kopējais toksicitātes kritērijs (KTK) ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu).

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaikus terapijas fāzē ir kādu laiku jāizlaiž vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un ne-hematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

1. tabula. TMZ devas izlaišana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgas staru un TMZ terapijas laikā

Toksicitāte	TMZ devas izlaišana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$\geq 0,5$ un $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocītu skaits	≥ 10 un $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 2. pakāpe	KTK 3. vai 4. pakāpe

^a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt pie sekojošiem parametriem:

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc pabeigtas TMZ + ST fāzes, TMZ lietošanai tiek nozīmēti vēl 6 monoterapijas cikli.

1. cikla devas (monoterapija) ir 150 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m², ja KTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina

2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu tā paliek nemainīga 200 mg/m² dienā pirmās 5 dienas katrā nākošajā ciklā, izņemot gadījumos, ja tiek novērotas toksicitātes pazīmes. Devu samazināšanu un pārtraukšanu monoterapijas fāzē ir jāveic saskaņā ar 2. un 3. tabulas rādītājiem.

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic 22. dienā (21. dienu pēc pirmās TMZ devas). Deva ir jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc saskaņā ar 3. tabulas rādītājiem.

2. tabula. TMZ devu līmeņi monoterapijas fāzē

Devas līmenis	TMZ deva (mg/m ² /dienā)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Devu 1. cikla laikā
1	200	Devu 2.-6. cikla laikā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā

	TMZ devu samazināšana līdz 1 devas līmenim ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	< 1.0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 3. pakāpe	KTK 4. pakāpe ^b

^a: TMZ devu līmenis ir redzams 2. tabulā

^b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²), un ja rezultāti ir ar nevēlamu toksicitāti
- ir tāda pati kā 3. pakāpe ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu), un tā atkārtojas pēc devu samazināšanas

Pieaugušie un bērni līdz 3 gadu vecumam vai vecāki ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² reizi dienā pirmās 5 dienas, pēc tam ir 23 dienas ilgs ārstēšanas pārtraukums (kopā 28 dienas). Pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju, sākumdeva ir 150 mg/m² reizi dienā, otrā ciklā devu palielina līdz 200 mg/m² vienreiz dienā sekojošās 5 dienas, ja nav hematoloģiska toksiskuma pazīmju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

3 gadus veciem vai vecākiem bērniem TMZ lieto tikai atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas gadījumā. Nav klīniskas pieredzes TMZ lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem. Lietošanas pieredze vecākiem bērniem ir ļoti minimāla (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

TMZ farmakokinētika bija līdzīga pacientiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par TMZ lietošanu pacientiem ar smagiem aknu (C klase pēc Čailda klasifikācijas) vai nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā TMZ farmakokinētiskās īpašības, pacientiem ar smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāsamazina. Tomēr šiem pacientiem TMZ jālieto uzmanīgi.

Gados veci pacienti

Ņemot vērā pacientu populācijas no 19-78 gadu vecumam farmakokinētikas analīzi, vecums neietekmē TMZ klīrensu. Tomēr gados veciem pacientiem (> 70 gadu vecumu) novēroja paaugstinātu neitropēnijas un trombocitopēnijas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošanas veids

Temozolomide cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens, tās nedrīkst atvērt vai sakost.

Ja pēc devu lietošanas rodas vemšana, šajā dienā nedrīkst lietot otro devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Oportūnistiskas infekcijas un infekciju reaktivizēšanās.

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija) un infekciju (piemēram, HBV vai CMV infekcijas) reaktivizēšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

Pēcreģistrācijas laikā pacientiem, kuri kopā ar temozolomīdu saņēmuši staru terapiju, ieskaitot gadījumus, kad vienlaicīgi nozīmēti steroīdi, ir novērots herpesvīrusu meningoencefalīts (ieskaitot letālus gadījumus).

Pneumocystis jirovecii pneimonija

Pacienti, kuri saņēma vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu ilgā eksperimentālā pētījumā, uzrādīja ievērojamu risku *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) attīstībai. Tāpēc ir nepieciešami profilaktiski pasākumi pret PCP visiem pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu laikā (maksimālais dienu skaits 49) neatkarīgi no limfocītu skaita. Ja novēro limfopēniju, tiek turpināti profilakses pasākumi līdz limfopēnijas pazīmes izzūd, vai tās pakāpe ≤ 1 .

Lietojot TMZ pēc ilgstošākas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr, neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir stingri jānovēro, lai konstatētu PCP attīstību. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem asteroīdiem.

HBV

Ir ziņots par B hepatīta vīrusa jeb HBV reaktivizēšanās izraisītu hepatītu, kas dažos gadījumos ir izraisījis letālu iznākumu. Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir pozitīva B hepatīta seroloģiskā atrade (arī pacientus ar aktīvu slimību), jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Ārstēšanas laikā pacienti pienācīgi jānovēro un jākontrolē.

Hepatotoksicitāte

Ir saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tajā skaitā letālu aknu mazspēju, pacientiem, kas ārstēti ar TMZ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcionālie testi jāizdara pirms terapijas uzsākšanas. Ja tie ir izmainīti, ārstam, pirms temozolomīda nozīmēšanas, jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība, ņemot vērā iespējamo letālo aknu mazspēju. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāizdara pēc katra ārstēšanas cikla. Ārstam jāizvērtē ieguvums/risks attiecībā uz terapijas turpināšanu pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

Ļoti retos gadījumos novēroja mielodisplastisko sindromu un sekundārus ļaundabīgus audzējus, tai skaitā mieloleikozi (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pretvemšanas terapija.

TMZ lietošana ļoti bieži ir saistīta ar sliktu dūšu un vemšanu. Pirms vai pēc TMZ lietošanas var nozīmēt pretvemšanas terapiju.

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Pretvemšanas profilakse ir ieteicama pirms vienlaicīgas fāzes uzsākšanas, un tā ir stingri ieteikta monoterapijas fāzē.

Pacienti ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

Pacientiem, kuriem iepriekšējos ārstēšanas ciklos bijusi smaga (3. vai 4. pakāpes) vemšana, var būt nepieciešama pretvemšanas terapija.

Laboratoriskie raksturlielumi

Pirms devas lietošanas laboratoriskiem raksturlielumiem jābūt šādiem: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC kļūst $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt apakšpunktu 4.2). Devu līmeņi ir 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 un 200 mg/m^2 . Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m^2 .

Pediatriskā populācija

Nav klīniskas pieredzes par TMZ lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam. Pieredze par preparāta lietošanu vecākiem bērniem un pusaudžiem ir ļoti neliela (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1).

Lietošana gados veciem pacientiem (> 70 gadus veciem)

Gados veciem pacientiem ir palielināts neitropēnijas un trombocitopēnijas risks, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tādēļ gados veciem pacientiem TMZ jālieto īpaši uzmanīgi.

Lietošana sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības TMZ lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Lietošana vīriešiem

Ar TMZ ārstēts vīrietis ir jābrīdina, ka viņš nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un viņam pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu (skatīt apakšpunktu 4.6)

Laktoze

Zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Atsevišķā I fāzes pētījumā lietojot TMZ vienlaikus ar ranitidīnu, TMZ uzsūkšanās apjoms vai tā aktīvā metabolīta - monometiltriāzenoimidazola karboksamīda (MTIK) iedarbība nemainījās.

Lietojojot TMZ vienlaikus ar uzturu, C_{max} samazinājās par 33 % un laukums zem līknes (AUC) – par 9 %.

Tā kā nevar noliegt C_{max} pārmaiņu klīnisko nozīmību, Temozolomide jālieto tukšā dūšā.

Ņemot vērā II fāzes pētījumos veikto populācijas farmakokinētikas analīzi, lietošana vienlaikus ar deksametazonu, prochlorperazīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, ondansetronu, H_2 receptoru antagonistiem vai fenobarbitālu nemaina TMZ klīrensu. Lietošana vienlaikus ar valproiskābi nedaudz, bet statistiski nozīmīgi samazināja TMZ klīrensu.

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu TMZ ietekmi uz citu zāļu metabolismu vai elimināciju. Tomēr, tā kā TMZ netiek metabolizēts aknās un vāji saistās ar olbaltumvielām, tam nav raksturīga ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku (skatīt apakšpunktu 5.2).

TMZ lietošana kombinācijā ar citiem kaulu smadzenes nomācošiem līdzekļiem var palielināt kaulu smadzeņu nomākuma risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības TMZ lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Grūtniecība

Nav datu par grūtniecēm. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku iedarbību uz augli (skatīt apakšpunktu 5.3). Temozolomide cietās kapsulas nedrīkst lietot sievietēm grūtniecības laikā. Ja jāapsver preparāta lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai TMZ izdalās ar mātes pienu cilvēkam, tādēļ TMZ terapijas laikā bērna barošanu ar krūti ir ieteicams pārtraukt.

Vīriešu auglība

TMZ var būt genotoksiska iedarbība, tādēļ ar to ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus un nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un viņiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar TMZ ārstētiem pacientiem noguruma un miegainības dēļ var būt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

Klīniskajos pētījumos ar TMZ ārstētajiem pacientiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, aizcietējums, anoreksija, galvassāpes, nespēks, krampji un izsitumi. Par vairumu hematoloģisko nevēlamo blakusparādību ir ziņots bieži. 3.–4. pakāpes laboratorisko novērojumu sastopamība ir aprakstīta pēc 4. tabulas.

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas sliktas dūšas sastopamība bija 4 %.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās TMZ izraisītās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 4. tabulā. Šīs reakcijas ir sakārtotas pēc orgānu klases sistēmas un biežuma. Tās ir sagrupētas pēc sekojošiem parametriem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $\leq 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
Infekcijas un infestācijas	
Bieži:	infekcijas, jostas roze, faringīts, ^a mutes kandidoze
Retāk:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrila neutropēnija, neutropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija, anēmija
Retāk:	ilgstoša pancitopēnija, aplastiska anēmija, [†] pancitopēnija, petēhijas
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	alerģiskas reakcijas
Retāk:	anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Kušinga sindromam līdzīgi simptomi ^c
Retāk:	bez cukura diabēts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	anoreksija

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
Bieži:	hiperglikēmija
Retāk:	hipokaliēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	uzbudinājums, amnēzija, depresija, trauksme, apjukums, bezmiegs
Retāk:	uzvedības traucējumi, emociju labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes
Bieži:	ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, ^d parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi, ^e redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	kurlums, ^f vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	elpošanas mazspēja, [†] intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	stomatīts, sāpes vēderā, ^h dispepsija, disfāģija
Retāk:	vēdera pūšanās, izkārnījumu nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, mutes sausums
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts, holestāze, hiperbilirubinēmija

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	izsitumi, alopēcija
Bieži:	eritēma, ādas sausums, nieze
Retāk:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, angioneirotiska tūska, multiformā eritēma, eritrodermija, ādas lobīšanās, fotosensibilizācijas reakcijas, nātrene, eksantēma, dermatīts, pastiprināta svīšana, ādas pigmentācijas anomālijas
Nav zināmi:	zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	disūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	nespēks
Bieži:	drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska ⁱ
Retāk:	stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
Izmeklējumi	
Bieži:	aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, ^j ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži:	radiācijas trauma ^k

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

^d Arī neiropātija, perifēra neiropātija, polineuropātija, perifēra sensora neiropātija un perifēra motora neiropātija

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

^f Arī kurlums, abpusējs kurlums, neirosensors kurlums un vienpusējs kurlums

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

^h Arī sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūta vēderā

ⁱ Arī perifēra tūska

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

Laboratorijas izmeklējumi

Lietojot citotoksiskos līdzekļos, kuri ir zināmi ar devu ierobežojošo toksicitāti, tai skaitā arī TMZ, tika novērota mielosupresija (neitropēnija un trombocitopēnija). Apvienojot laboratorisko rādītāju novirzes un nevēlamās blakusparādības vienlaicīgas terapijas un monoterapijas fāzēs, 3. un 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita novirzes, tai skaitā arī neitropēnijas gadījumus, novēroja 8 % pacientu. 3. un 4. pakāpes trombocītu skaita novirzes, tai skaitā trombocitopēnijas gadījumus, novēroja 14 % pacientu, kuri saņēma TMZ.

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratoriskie rezultāti

Pacientiem, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19 % un 17 % gadījumu. Tas bija par iemeslu hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8 % un 4 % gadījumu. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo krīzi 21. un 28. dienā) un ātri izzuda – parasti 1 – 2 nedēļu laikā. Nekonstatēja kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes. Trombocitopēnijas gadījumā var pieaugt asiņošanas risks, neitropēnijas vai leukopēnijas gadījumā var pieaugt inficēšanās risks.

Dzimums

Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi klīniskā pētījuma datiem, bija pieejama informācija par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem, un 110 sievietēm un 174 vīriešiem bija pieejama informācija par mazāko trombocītu skaitu. Pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnijas ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) biežums sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, bija lielāks – 12 %, salīdzinot ar 5 %, tāpat kā trombocitopēnijas ($< 20 \times 10^9/l$) biežums – 9 %, salīdzinot ar 3 %. 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8 % sieviešu un 4 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8 % sieviešu un 3 % vīriešu pirmajā terapijas ciklā. Pētījumā ar 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu smadzeņu gliomu vai recidivējošu augstas pakāpes astrocītomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to vienreiz dienā 5 dienas ik pēc 28 dienām. Kaut gan dati ir ierobežoti, paredzams, ka bērniem būs tāda pati zāļu panesība kā pieaugušajiem. TMZ drošība bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, nav noteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem klīniski tika izvērtētas sekojošas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m² (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja pie jebkuras devas, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi pie augstākām devām. Pārsniedzot 10 000 mg

(kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu darbības traucējumi un nāve. Ir arī ziņots par nelabvēlīgām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tajā skaitā par kaulu smadzeņu nomākumu, ar vai bez infekcijas, dažos gadījumos smagu un ilgstošu, kā rezultātā iestājusies nāve. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams hematoloģisko rādītāju novērtējums. Ja nepieciešams, jānodrošina uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01A X03

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos tiek ātri ķīmiski pārveidots par aktīvu savienojumu monometiltriазenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Uzska, ka MTIK citotoksiskums galvenokārt saistīts ar guanīna O⁶ pozīcijas alkilēšanu, kā arī papildus ar N⁷ pozīcijas alkilēšanu. Radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

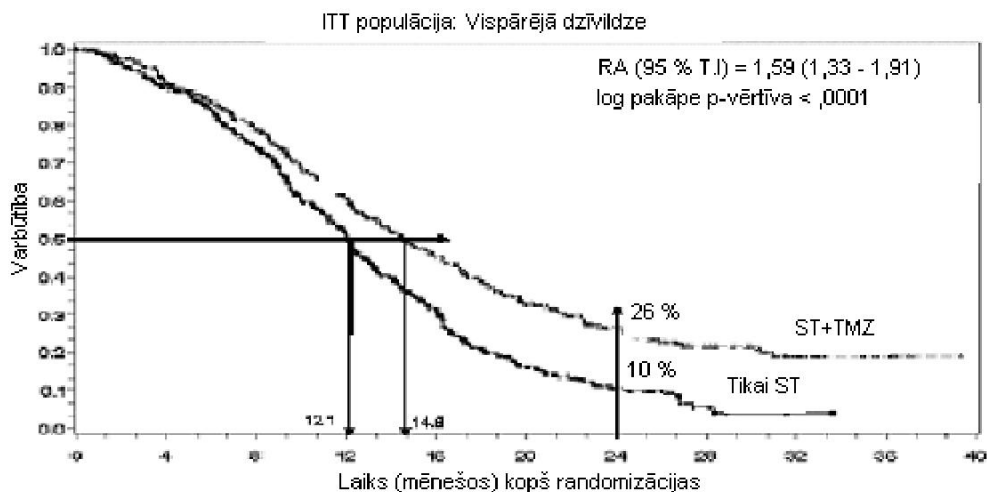
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

573 pacienti tika izvēlēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām, TMZ + ST (n=287) vai tikai vienu pašu ST (n=286). Pacienti, kuriem bija paredzēta TMZ + ST, saņēma vienlaikus TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā un uzsāka ST pirmajā dienā un turpināja ST līdz pat pēdējai 42 dienai (maksimāli 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150 – 200 mg/m²) no 1-5 dienai 28 dienu ciklā, pavisam kopā šādi 6 cikli, kurus uzsāka 4. nedēļā pēc ST beigšanas. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. TMZ un ST laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

TMZ tika nozīmēts kā glābšanas terapija nākošajā fāzē 161 pacientam no 282 (57 %), kuri bija pakļauti tikai ST, un arī 62 pacientiem no 277 (22 %), kuri saņēma TMZ + ST.

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (95 % TI RA = 1,33 – 1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ lietošanai. Paredzamā 2 gadu un vairāk dzīvildzes varbūtība ir augstāka lietojot ST + TMZ (26 %, salīdzinot ar 10 %). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu, uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabojumu salīdzinājumā tikai ar vienu pašu ST (1. zīmējums).



1. zīmējums. Kaplana – Meijera kopējās dzīvildzes grafiks (ITT populācijai)

Pētījuma rezultāti nebija konsekventi pacientu ar sliktiem funkcionālā stāvokļa rādītājiem (PVO FS=2, n=70) apakšgrupās, kur kopējā dzīvildze un laiks līdz slimības progresēšanai bija līdzīgs abās grupās. Tomēr šajās pacientu grupās nav konstatēts nevēlams risks.

Atkārtota vai progresējoša laundabīga glioma

Datus par klīnisko efektivitāti pacientiem ar *glioblastoma multiforme* (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, ieguva divos klīniskos pētījumos lietojot TMZ perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29 % iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs bija nejaušināts, ar salīdzināmu preparātu aktīvi kontrolēts pētījums ar TMZ un prokarbazīnu kopumā ar 225 pacientiem (67 % iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19 %, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildreakcija, nosakot pēc MR izmeklēšanas, bija 8 %.

Nejausinātā aktīvi kontrolētā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem TMZ grupā bija ievērojami lielāks nekā prokarbazīna grupā (attiecīgi 21 %, salīdzinot ar 8 %, Hī kvadrāta testa $p = 0,008$), vidējais PFS bija attiecīgi 2,89 un 1,88 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,0063$). TMZ grupā vidējā dzīvildze bija 7,34 mēneši, bet prokarbazīna grupā – 5,66 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,33$). Pēc 6 mēnešiem izdzīvojušo pacientu daļa TMZ grupā bija ievērojami lielāka (60 %) nekā prokarbazīna grupā (44 %) (Hī kvadrāta testa $p = 0,019$). Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ķīmijterapija, ieguvumu konstatēja tiem pacientiem, kuriem KFS ≥ 80 .

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ bija labāki nekā prokarbazīnam, tāpat kā dati par laiku līdz funkcionālā stāvokļa pasliktināšanai (samazināšanās līdz KFS < 70 vai samazināšanās vismaz par 30 punktiem). Vidējais laiks līdz progresēšanai šiem mērķa kritērijiem TMZ grupā bija par 0,7 līdz 2,1 mēnešiem ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01$ līdz 0,03).

Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocitomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46 %. Vidējais PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildreakcijas pakāpe, ņemot vērā galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35 % (13 CR un 43 PR) populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT) n=162.

43 pacientiem bija stabila slimība. 6 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem ITT populācijā bija 44 % ar vidējo dzīvildzi bez traucējumiem 4,6 mēneši. Šie rezultāti bija līdzīgi, kā vērtējot laiku bez slimības progresēšanas pazīmēm. Sasniedzot radioloģiski objektīvi apstiprinātu atbildreakciju vai saglabājot stāvokli bez slimības progresēšanas pazīmēm, dzīves kvalitāte pārliecinoši saglabājās vai uzlabojās.

Pediatriiskā populācija

Iekšķīga TMZ lietošana tika pētīta bērniem (vecumā no 3-18 gadiem) ar atkārtotu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai atkārtotu augsti diferencētu astrocitomu lietojot 5 dienas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie fizioloģiska pH TMZ vispirms hidrolizējas spontāni līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-amino-imidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas zināms kā starpprodukts purīna un nukleīnskābju biosintēzē, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC,

MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23 %. *In vivo* MTIK $t_{1/2}$ bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir no 0,5 līdz 1,5 stundām). 7 dienas pēc ¹⁴C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārņojumiem izdalījās vidēji 0,8 % ¹⁴C, kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Izkliede

TMZ vāji saistās ar olbaltumvielām (10 % līdz 20 %), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar līdzekļiem, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

PET pētījumi ar cilvēkiem un pirmsklīniskie dati liecina, ka TMZ ātri šķērso hematoencefālisko barjeru un ir nosakāms cerebrospinālajā šķidrumā (CSS). Nokļūšanu CSS apstiprināja vienam pacientam; preparāta daudzums CSS, ņemot vērā TMZ AUC, bija aptuveni 30 % no līmeņa plazmā, kas atbilst ar dzīvniekiem iegūtiem datiem.

Eliminācija

Plazmas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 1,8 stundas. ¹⁴C eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm. Pēc perorālas lietošanas 24 stundu laikā aptuveni 5 % līdz 10 % devas konstatēti nemainītā veidā urīnā, atlikusī daļa izdalās temozolomīda skābes, 5-aminoimidazola-4-karboksamīda (AIK) vai neidentificētu polāru metabolītu veidā.

Koncentrācija plazmā palielinās atkarā no devas. Plazmas klīrenss, sadales tilpums un pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

Veicot TMZ farmakokinētikas datu analīzi populācijai, konstatēja, ka TMZ plazmas klīrenss nav atkarīgs no vecuma, nieru darbības vai tabakas lietošanas. Atsevišķā farmakokinētikas pētījumā farmakokinētiskās īpašības plazmā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīgas kā pacientiem ar normālu aknu darbību.

Bērniem AUC bija lielāks nekā pieaugušiem pacientiem, taču maksimālā panesamā deva (MTD) bērniem un pieaugušiem bija 1 000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksiskuma pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksiskuma mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60 % līdz 100 % pārbaudīto žurku un suņu, attīstījās tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamo ietekmi uz vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija pieskaitāmas pie letālām devām, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, uzskata, ka šai atradei klīnikā nav būtiskas nozīmes.

TMZ ir embriotoksisks, teratogēns un genotoksisks alkilējošs līdzeklis. TMZ žurkām un suņiem ir toksiskāks nekā cilvēkam, klīniskā deva aptuveni atbilst minimālai letālai devai žurkām un suņiem. No devas atkarīga leukocītu un trombocītu skaita mazināšanās ir jutīgs toksiskuma rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tostarp piena dziedzeru karcinomu, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifērisko asiņu limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildreakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktoze

Nātrija cietes glikolāts (B tips)

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukātie tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigments (E133)

20 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Laktoze

Nātrija cietes glikolāts (B tips)

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukā tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

100 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Laktoze

Nātrija cietes glikolāts (B tips)

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukā tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

140 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Laktoze

Nātrija cietes glikolāts (B tips)

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukā tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Titāna dioksīds (E171)

Zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigments (E133)

180 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Laktoze

Nātrija cietes glikolāts (B tips)

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukātas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

250 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Laktoze
Nātrija cietes glikolāts (B tips)
Vīnskābe
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Nātrija laurilsulfāts

Uzdrukātas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā, kas sastāv no OPA [orientēta poliamīda]/alumīnija/PVH [polivinilhlorīda], veidojot plānu un atlobāmu alumīnija iepakojuma foliju, kas līmēta karsējot laku.

Iepakojuma izmērs: 5 vai 20 cieto kapsulu blisteri ir iepakoti kartona kastē.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādām. Ja Temozolomide SUN nonāk saskarsmē ar ādu vai gļotādu, nekavējoties nomazgājiet visu skarto apvidu ar ūdeni un ziepēm.

Pacients ir jābrīdina, ka kapsulas jāuzglabā bērniem nepieejamā un neredzamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

5 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/013 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/014 (20 kapsulas blisteri)

20 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/015 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/016 (20 kapsulas blisteri)

100 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/017 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/018 (20 kapsulas blisteri)

140 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/019 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/020 (20 kapsulas blisteri)

180 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/021 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/022 (20 kapsulas blisteri)

250 mg cietās kapsulas

EU/1/11/697/023 (5 kapsulas blisteri)

EU/1/11/697/024 (20 kapsulas blisteri)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13 jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šo izstrādājumu ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojama.

PIELIKUMS III
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/013 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/014 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/015 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/016 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/017 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/018 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/019 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/020 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/021 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/022 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5x1 cietās kapsulas
20x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Kapsulas nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, tās jānorij veselas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkurš neizlietots produkts vai materiāla pārpalikumi ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/697/023 (5 cietās kapsulas)
EU/1/11/697/024 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide SUN 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas
temozolomide
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SUN Pharma logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

ATDALĪT ŠEIT

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas
Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas
temozolomide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Temozolomide SUN un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Temozolomide SUN lietošanas
3. Kā lietot Temozolomide SUN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Temozolomide SUN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Temozolomide SUN un kādam nolūkam to lieto

Temozolomide SUN ir pretvēža līdzeklis.

Temozolomide SUN lieto pacientu ar specifiskām smadzeņu audzēju formām ārstēšanai:

1. pirmreizēju multiformo glioblastomu. Temozolomide SUN vispirms lieto vienlaicīgi ar staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze) un pēc tam vienu pašu (monoterapijas fāze);
2. ļaundabīgu gliomu, tādu kā multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocitomu. Temozolomide SUN lieto, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

2. Kas Jums jāzina pirms Temozolomide SUN lietošanas

Nelietojiet Temozolomide SUN šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret temozolomide vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir bijusi alerģiskā reakcija uz dakarbazīnu (pretvēža zāles, kuras dažreiz sauc DTIC). Alerģiskas reakcijas pazīmes ir niezēšana, aizdusa vai elpas trūkums, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums.
- ja ir ievērojami samazināts noteikta veida asins šūnu daudzums, piemēram, balto asins šūnu skaits un trombocītu skaits (zināms kā mielosupresija). Šim asins šūnām ir svarīga nozīme cīņā ar infekciju un asins recēšanas nodrošināšanai. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu asinsainu, lai pārliecinātos par pietiekamu šo šūnu daudzumu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Jūs rūpīgi novēros, vai neattīstās nopietna plaušu infekcijas forma, ko sauc par *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP). Ja diagnoze multiformā glioblastoma Jums ir noteikta pirmo reizi, Jums jālieto Temozolomide SUN pēc 42 dienu shēmas kombinācijā ar staru terapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums parakstīs arī zāles, kas palīdzēs novērst šo nopietno pneimonijas formu (PCP).
- ja Jums kādreiz ir bijisusi vai pašlaik varētu būt B hepatīta infekcija, jo Temozolomide SUN var izraisīt B hepatīta reaktivizēšanos, un tam dažkārt ir iespējams letāls iznākums. Uzsākot ārstēšanu, ārsts pacientam rūpīgi pārbaudīs šīs infekcijas pazīmes.
- ja Jums ir zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija), balto asins šūnu un trombocītu skaits vai ir asinsreces traucējumi pirms ārstēšanas, vai arī ja tie rodas ārstēšanas laikā. Lai ārstēšanas laikā novērotu Temozolomide SUN iedarbību uz Jūsu asins šūnām, bieži tiks veiktas asins analīzes. Jūsu ārsts var nolemt samazināt zāļu devu, pārtraukt, apturēt vai mainīt ārstēšanu. Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana. Dažos gadījumos var rasties nepieciešamība apturēt ārstēšanu ar Temozolomide SUN.
- Jums var būt neliels citu asins šūnu izmaiņu, tai skaitā leikozes, risks.
- ja Jums ir slikta dūša un/vai vemšana, kas ir ļoti bieža Temozolomide SUN blakusparādība (skatīt punktu 4. „Iespējamās blakusparādības”), ārsts Jums var izrakstīt zāles (pretvemšanas), kas palīdz novērst vemšanu.
ja pirms ārstēšanas vai tās laikā Jums bieži ir vemšana, tad jautājiet ārstam par labāko Temozolomide SUN lietošanas laiku, kamēr nepārvaldīsiet vemšanu. Ja vemjat pēc devas lietošanas, otru devu tajā pašā dienā nelietojiet.
- ja Jums parādās drudzis vai infekcijas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- ja Jūsu vecums pārsniedz 70 gadus, Jūs esat vairāk pakļauts infekcijas iespējamībai, zilumiem vai asiņošanai.
- ja Jums ir problēmas ar aknām vai nierēm, Jums var būt nepieciešama Temozolomide SUN devas pielāgošana.

Pieredzes trūkuma dēļ bērņus, kuri jaunāki par trim gadiem, nevajadzētu ārstēt ar Temozolomide SUN.

Citas zāles un Temozolomide SUN

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, Temozolomide SUN lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Temozolomide SUN terapijas laikā Jums jāpārtrauc zīdīšanu.

Vīriešu fertilitāte

Temozolomide SUN var izraisīt neatgriezenisku neauglību. Vīriešiem būtu jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi un nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas izbeigšanas. Ieteicams pirms ārstēšanas konsultēties par spermas konservēšanas iespējām.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Temozolomide SUN lietošanas laikā Jūs varat justies noguris vai miegains. Šādā gadījumā nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus.

Temozolomide SUN satur laktozi

Temozolomide SUN satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Temozolomide SUN

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Devas un ārstēšanas ilgums

Par Jums nepieciešamo Temozolomide SUN devu ārsts lems, ņemot vērā Jūsu augumu (garumu un ķermeņa masu), vai Jums ir atkārtots audzējs un vai Jūs jau kādreiz esat saņēmis ķīmijterapiju. Pirms un/vai pēc Temozolomide SUN lietošanas Jums var nozīmēt citas zāles (pretvemšanas), lai novērstu vai kontrolētu slikto dūšu un vemšanu.

Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Ja diagnoze Jums ir noteikta pirmo reizi, Jūsu ārstēšana notiks divās fāzēs:

- vispirms ārstēšana kopā ar staru terapiju (vienlaicīgā fāze)
- turpmāk ārstēšana tikai ar Temozolomide SUN (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās fāzes laikā ārsts sākumā dos Jums 75 mg/m² Temozolomide SUN devu (parastā deva). Šo devu Jūs lietosiet katru dienu no 42 līdz pat 49 dienām kombinācijā ar staru terapiju. Jebkurā ārstēšanas posmā Temozolomide SUN devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un no tā, kā Jūs panesat zāles vienlaicīgas ārstēšanas cikla laikā.

Tad, kad būs veikta staru terapija, Jūs pārtrauksiet ārstēšanu uz 4 nedēļām, dodot Jūsu organismam iespēju atkopties.

Tad Jūs uzsāksiet monoterapijas fāzi.

Monoterapijas fāzes laikā Temozolomide SUN deva un veids, kādā to lietosiet, var atšķirties. Par Jums nepieciešamo devu lems ārsts. Kopā var būt 6 ārstēšanās periodi (cikli). Katrs cikls ilgst 28 dienas. Pirmā deva būs 150 mg/m². Jauno Temozolomide SUN devu Jūs sākumā lietosiet vienreiz dienā pirmās 5 dienas („lietošanas dienas”) katrā ciklā. Tad sekos 23 dienas bez Temozolomide SUN lietošanas. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temozolomide SUN vienreiz dienā 5 dienas, kurām sekos 23 dienas bez Temozolomide SUN lietošanas. Jebkurā ārstēšanas posmā Temozolomide SUN devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un no tā, kā Jūs panesat zāles katrā ārstēšanas ciklā.

Pacienti ar audzējiem, kas atkārtojas vai progresē (ļaundabīga glioma, tāda kā multiformā glioblastoma vai anaplastiskā astrocitoma) un kuri saņem tikai Temozolomide SUN

Ārstēšanas cikls ar Temozolomide SUN ilgst 28 dienas.

Jums būs jālieto Temozolomide SUN deva vienu reizi dienā pirmās 5 dienas. Šīs dienas deva ir atkarīga no tā, vai Jūs agrāk esat vai neesat saņēmis ķīmijterapiju.

Ja Jūs neesat ārstēts ar ķīmijterapiju, Temozolomide SUN pirmā deva būs 200 mg/m² reizi dienā pirmās 5 dienas. Ja Jūs esat ārstēts ar ķīmijterapiju, Temozolomide SUN pirmā deva būs 150 mg/m² reizi dienā pirmās 5 dienas. Tad sekos 23 dienas bez Temozolomide SUN lietošanas. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

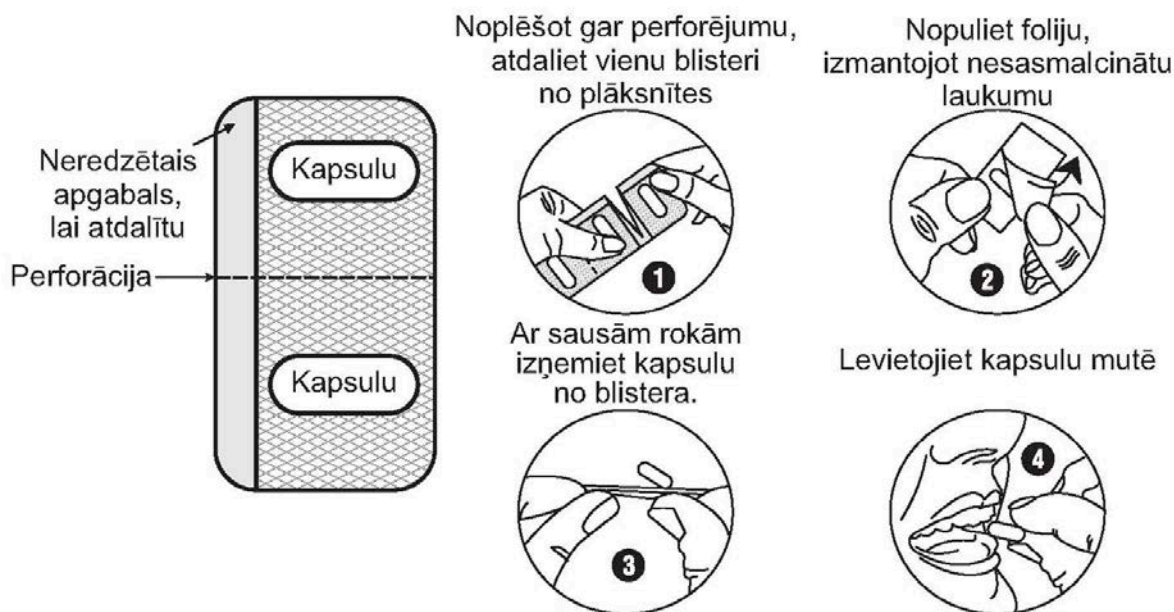
Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temozolomide SUN vienreiz dienā 5 dienas, kurām sekos 23 dienas bez Temozolomide SUN lietošanas.

Pirms katra jauna ārstēšanas cikla Jums veiks asinsanalīzi, lai redzētu vai nav nepieciešams mainīt Temozolomide SUN devu. Atkarībā no Jūsu asinsanalīžu rezultātiem, ārsts var izmainīt Jūsu devas lielumu nākošajā ciklā.

Kā lietot Temozolomide SUN

Lietojiet Jums izrakstīto Temozolomide SUN devu vienreiz dienā, labāk vienā un tajā pašā dienas laikā katru dienu.

Lietojiet zāles tukšā dūšā; piemēram, vismaz vienu stundu pirms Jūs plānojat ēst brokastis. Norijiet kapsulas veselās, uzdzerot glāzi ar ūdeni. Kapsulas neatveriet un nesakošājiet. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu. Ja tas ir noticis, rūpīgi nomazgājiet skarto apvidu.



Atkarībā no Jums izrakstītās devas, Jūs varat lietot kopā vairāk nekā vienu kapsulu, pat ar dažādiem stiprumiem, lai pieņemtu nepieciešamu devu. Katram kapsulas stiprumam ir dažāds kapsulas marķējums (skatīt tabulu zemāk).

Stiprums	Uzdruka
Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas	890 un 5 mg
Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas	891 un 20 mg
Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas	892 un 100 mg
Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas	929 un 140 mg
Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas	930 un 180 mg
Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas	893 un 250 mg

Jums jāpārlicinās, ka Jūs pilnībā saprotat un atceraties sekojošo:

- cik daudz kapsulas Jums nepieciešams lietot katru lietošanas dienu. Lūdziet ārstam vai farmaceitam uzrakstīt to (ieskaitot marķējumu).
- kuras dienas ir lietošanas dienas.

Uzsākot katru jaunu ciklu, Jums ar ārstu ir jāpārskata devas, jo tās var atšķirties no pēdējā cikla.

Vienmēr lietojiet Temozolomide SUN tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Kļūdas šo zāļu lietošanā var izraisīt nopietnus veselības traucējumus.

Ja esat lietojis Temozolomide SUN vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis vairāk Temozolomide SUN kapsulu nekā norādīts, sazinieties nekavējoties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Temozolomide SUN

Lietojiet izlaisto devu cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Ja diena ir pilnīgi pagājusi, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, ja vien ārsts to nav licis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Sazinieties ar ārstu **nekavējoties**, ja Jūs novērojat kādu no šiem stāvokļiem:

- smaga alerģiska (paaugstināta jutība) reakcija (nātrene, gārgšana vai citi elpošanas traucējumi)
- nekontrolējama asiņošana
- lēkmes (krampji)
- drudzis
- drebuļi
- smagas galvassāpes, kas nepāriet.

Ārstēšana ar Temozolomide SUN var izraisīt noteikta veida asins šūnu daudzuma samazināšanos. Tas var veicināt zilumu rašanos vai asiņošanu, anēmiju (samazināts sarkano asins šūnu skaits), drudzi un pazeminātu pretestību pret infekcijām. Asins šūnu daudzuma samazinājums parasti ir pārejošs. Dažos gadījumos tas var būt ilgstošs un izraisīt ļoti smagu anēmijas formu (aplastisku anēmiju). Ārsts regulāri novēros, vai Jūsu asins analīzēs nav kādas izmaiņas un lems par īpašas ārstēšanas nepieciešamību. Dažos gadījumos Temozolomide SUN deva Jums var tikt samazināta vai ārstēšana pārtraukta.

Tālāk ir norādītas citas ziņotās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no 10 pacientiem):

- ēstgribas zudums, apgrūtināta runa, galvassāpes;
- vemšana, slikta dūša, caureja, aizcietējums;
- izsitumi, matu izkrišana;
- noguruma sajūta.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 pacientiem):

- infekcijas, mutes infekcijas, brūču infekcijas;
- samazināts asiņu formelementu skaits (neitropēnija, limfopēnija, trombocitopēnija);
- alerģiska reakcija;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- atmiņas traucējumi, depresija, trauksme, apjukums, nespēja iemigt vai gulēt miegā;
- koordinācijas un līdzsvara traucējumi;
- koncentrēšanās grūtības, noskaņojuma vai modrības pārmaiņas, aizmāršība;
- reibonis, sajūtu traucējumi, tirpšanas sajūta, trīce, garšas sajūtas anomālijas;
- daļējs redzes zudums, redzes anomālijas, redzes dubultošanās, acu sausums vai sāpes;
- kurlums, zvanīšana ausīs, ausu sāpes;
- asiņu trombi plaušās vai kājās, augsts asinsspiediens;
- pneimonija, elpas trūkums, bronhīts, klepus, sinusu iekaisums;
- kuņģa vai vēdera sāpes, kuņģa darbības traucējumi vai grēmas, apgrūtināta rīšana;
- ādas sausums, nieze;

- muskuļu bojājumi, muskuļu vājums, muskuļu sāpes;
- locītavu sāpes, muguras sāpes;
- bieža urinēšana, urīna saturēšanas grūtības;
- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, sāpes, slikta pašsajūta, saaukstēšanās vai gripa;
- šķidrums aizture organismā, kāju tūska;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- radiācijas trauma.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no 100 pacientiem):

- smadzeņu infekcijas (herpētisks meningoencefalīts), kas var būt letālas;
- pirmreizējās vai reaktivizējušās citomegalovīrusa infekcijas;
- B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivizēšanās;
- sekundāri audzēji, arī leikoze;
- samazināts asiņu formelementu skaits (pancitopēnija, anēmija, leukopēnija);
- sarkani punktiņi zem ādas;
- bezcukura diabēts (simptomi ir biežāka urinēšana un slāpju sajūta), zems kālija līmenis asinīs;
- noskaņojuma svārstības, halucinācijas;
- daļēja paralīze, ožas sajūtas pārmaiņas;
- dzirdes traucējumi, vidusauss infekcija;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība), karstuma viļņi;
- vēdera tūska, vēdera izejas kontroles grūtības, hemoroīdi, mutes sausums;
- hepatīts un aknu bojājumi (arī letāla aknu mazspēja), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis;
- pūslīši uz ķermeņa un mutē, ādas lobīšanās, izsitumi uz ādas, sāpīgs ādas apsarkums, ļoti izteikti izsitumi kopā ar ādas tūska (arī plaukstu un pēdu tūska);
- paaugstināta jutība pret saules stariem, nātrene, pastiprināta svīšana, ādas krāsas pārmaiņas;
- apgrūtināta urinēšana;
- maksts asiņošana, maksts kairinājums, mēnešreižu izpalikšana vai smagas mēnešreizes, krūšu sāpes, impotence;
- drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Temozolomide SUN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejausi tās norijot, bērniem var būt letālas sekas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Ja pamanāt kapsulu izskatā pārmaiņas, informējiet par to farmaceitu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Temozolomide SUN satur

- Aktīvā viela ir temozolomīds.
Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 5 mg temozolomīda.
Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 20 mg temozolomīda.
Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 100 mg temozolomīda.
Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 140 mg temozolomīda.
Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 180 mg temozolomīda.
Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas: Katra kapsula satur 250 mg temozolomīda.
- Citas sastāvdaļas
kapsulas saturs: laktoze, nātrija cietes glikolāts (B tips), vīnskābe, stearīnskābe;
kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), nātrija laurilsulfāts;
uzdrukas tinte:
Temozolomide SUN 5 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigments (E133).
Temozolomide SUN 20 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
Temozolomide SUN 100 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171).
Temozolomide SUN 140 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, titāna dioksīds (E171), zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigments (E133).
Temozolomide SUN 180 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, sarkanais dzelzs oksīds (E172).
Temozolomide SUN 250 mg cietās kapsulas: šellaka, propilēnglikols, melnais dzelzs oksīds (E172).

Temozolomide SUN ārējais izskats un iepakojums

5 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 5 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu zaļā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “890”. Korpus ir ar uzrakstu “5 mg” un divām līnijām.

20 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 20 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu dzeltenā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “891”. Korpus ir ar uzrakstu “20 mg” un divām līnijām.

100 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 100 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu rozā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “892”. Korpus ir ar uzrakstu “100 mg” un divām līnijām.

140 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 140 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu zilā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “929”. Korpus ir ar uzrakstu “140 mg” un divām līnijām.

180 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 180 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu sarkanā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “930”. Korpus ir ar uzrakstu “180 mg” un divām līnijām.

250 mg cietās kapsulas

Temozolomide SUN 250 mg cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, kā arī uzrakstu melnā krāsā. Vāciņš ir ar uzrakstu “893”. Korpus ir ar uzrakstu “250 mg” un divām līnijām.

Cietās kapsulas ir ievietotas blusteru iepakojumos pa 5 kapsulām. 20 kapsulu iepakojumos kartona kārbīnā iekļaus 4 blisterus pa 5 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Ēesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/ Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/ Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Σίμι/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 (0) 214 403 99 192

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1

20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>.