

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTĪTĪVAIS SASTĀVS

### Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 87 mg laktozes.

### Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 72 mg laktozes un saulrieta dzeltenu FCF (E110).

### Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 84 mg laktozes.

### Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 117 mg laktozes.

### Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 150 mg laktozes.

### Temozolomide Teva 250 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda (*temozolomide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 209 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

#### Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar zaļu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar zaļu tinti ir uzdruka "T 5 mg". Katras kapsulas garums ir aptuveni 16 mm.

#### Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar oranžu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar oranžu tinti ir uzdruka "T 20 mg". Katras kapsulas garums ir aptuveni 18 mm.

#### Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar rozā tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar rozā tinti ir uzdruka "T 100 mg". Katras kapsulas garums ir aptuveni 19,5 mm.

#### Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar zilu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar zilu tinti ir uzdruka "T 140 mg". Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

#### Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar sarkanu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar sarkanu tinti ir uzdruka "T 180 mg". Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

#### Temozolomide Teva 250 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukātas divas strīpas; uz korpusa ar melnu tinti ir uzdruka "T 250 mg" ar melnu tinti. Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

#### Pieaugušie pacienti ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

Temozolomide Teva lieto kombinācijā ar lokālu staru terapiju (vienlaicīgas terapijas fāze), kam seko līdz 6 temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikli (monoterapijas fāze).

### Vienlaicīgas terapijas fāze

TMZ lieto perorāli devā pa 75 mg/m<sup>2</sup> dienā 42 dienas vienlaicīgi ar lokālu staru terapiju (60 Gy nozīmē 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un ne-hematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem, TMZ lietošanu var izlaist vai vispār pārtraukt. TMZ var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgas 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 <sup>a</sup>	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	$\geq 10$ un $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
VTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 2. pakāpe	VTK 3. vai 4. pakāpe

<sup>a</sup> vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; trombocītu skaits  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; VTK ne-hematoloģiskai toksicitātei  $\leq 1$ . 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/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m<sup>2</sup>, ja VTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir  $\leq 2$ . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  un trombocītu skaits ir  $> 100 \times 10^9/l$ . Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m<sup>2</sup> 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 jāpārtrauc tā lietošana saskaņā ar 3. tabulas rādītājiem.

2. tabula. TMZ devu līmeņi monoterapijas fāzē		
Devas līmenis	TMZ deva (mg/m <sup>2</sup> /dienā)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Deva 1. cikla laikā
1	200	Deva 2. - 6. cikla laikā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana līdz 1 devas līmenim <sup>a</sup>	TMZ lietošanas pārtraukšana

Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Skatīt piezīmi b
VTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe <sup>b</sup>

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtojas tāda pati 3. pakāpes ne-hematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

### Pieaugušie un bērni vecumā no 3 gadiem vai vecāki ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā pirmās 5 dienas, pēc tam ir 23 dienas ilgs ārstēšanas pārtraukums (kopā 28 dienas). Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju, sākumdeva ir 150 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā, otrā ciklā devu palielina līdz 200 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### Pediātriskā populācija

3 gadus veciem vai vecākiem bērniem TMZ lieto tikai atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas gadījumā. Lietošanas pieredze šiem bērniem ir ļoti ierobežota (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). TMZ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### 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. Dati par TMZ lietošanu pacientiem ar smagiem aknu (C klase pēc *Child's* klasifikācijas) vai nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Ņemot vērā TMZ farmakokinētiskās īpašības, pacientiem ar smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāsamazina. Tomēr šiem pacientiem TMZ jālieto piesardzīgi.

#### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 19 - 78 gadus veciem pacientiem, vecums neietekmē TMZ klirensu. Tomēr gados vecākiem pacientiem (> 70 gadu vecumu) novēroja paaugstinātu neitropēnijas un trombocitopēnijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Temozolomide Teva cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, uzderot glāzi ūdens, tās nedrīkst atvērt vai sakost.

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

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **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

Pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgi TMZ un ST 42 dienu ilgā eksperimentālā pētījumā, bija ievērojams *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) attīstības risks. Tāpēc ir nepieciešami profilaktiski pasākumi pret PCP visiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem TMZ un ST 42 dienu shēmā (maksimālais dienu skaits 49) neatkarīgi no limfocītu skaita. Ja rodas limfopēnija, jāturpina profilakses pasākumi līdz limfopēnija samazinās līdz  $\leq 1$ . pakāpei.

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 rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

##### 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, tajā skaitā iespējamā letālā aknu mazspēja. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāpārbauda pēc katra ārstēšanas cikla. Ārstam jāizvērtē ieguvums/risks attiecībā uz terapijas turpināšanu pacientiem ar nozīmīgiem aknu darbības 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 4.8. apakšpunktu).

##### 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 ieteicama 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 rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, tajā skaitā ilgstoša pancitopēnija, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī zāļu, kas izraisa aplastisko anēmiju, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem 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 vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir  $> 1,5 \times 10^9/l$  un trombocītu skaits  $> 100 \times 10^9/l$ . Ja cikla laikā ANC samazinās līdz  $< 1,0 \times 10^9/l$  vai trombocītu skaits  $< 50 \times 10^9/l$ , nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> un 200 mg/m<sup>2</sup>. Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Pediatriiskā populācija

Klīniskas pieredzes par TMZ lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam nav. Pieredze par zāļu lietošanu vecākiem bērniem un pusaudžiem ir ļoti ierobežota (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadus veciem)

Gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts neitropēnijas un trombocitopēnijas risks, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tādēļ gados vecākiem pacientiem TMZ jālieto īpaši piesardzīgi.

### 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 ārstēti vīrieši ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un viņiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### Palīgviela(-s)

#### *Laktoze*

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

#### *Nātrijs*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

#### *Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas*

#### *Saulrieta dzeltenais FCF (E110)*

Kapsulas apvalkā esošais saulrieta dzeltenais FCF (E110) var izraisīt alerģiskas reakcijas.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

Tā kā nevar izslēgt  $C_{max}$  izmaiņu klīnisko nozīmību, Temozolomide Teva jālieto tukšā dūšā.

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

Pētījumi, lai noteiktu TMZ ietekmi uz citu zāļu metabolismu vai elimināciju nav veikti. Tomēr, tā kā TMZ netiek metabolizēts aknās un vāji saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka tas ietekmēs citu zāļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

##### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Datu par grūtniecēm nav. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku iedarbību uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Teva nedrīkst lietot sievietēm grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai TMZ izdalās mātes pienā cilvēkam, tādēļ TMZ terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

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

##### 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

TMZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus noguruma un miegainības dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).



#### 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 sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežuma grupas ir definētas atbilstoši šādam iedalījumam: 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 pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

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

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
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)
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži:	miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	disūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Retāk:	maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	nespēks
Bieži:	drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska <sup>i</sup>
Retāk:	stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
<b>Izmeklējumi</b>	
Bieži:	aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās <sup>j</sup> , ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži:	radiācijas trauma <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

<sup>b</sup> Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

<sup>c</sup> Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

<sup>d</sup> Arī neiropātija, perifēra neiropātija, polineuropātija, perifēra sensora neiropātija un perifēra motora neiropātija

<sup>e</sup> Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

<sup>f</sup> Arī kurlums, abpusējs kurlums, neirosensors kurlums un vienpusējs kurlums

<sup>g</sup> Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

<sup>h</sup> Arī sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūta vēderā

<sup>i</sup> Arī perifēra tūska, perifērs pietūkums

<sup>j</sup> Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

<sup>k</sup> Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

<sup>†</sup> Arī letāli gadījumi.

### Pirmreizēja multiformā glioblastoma

#### *Laboratorisko izmeklējumu rezultāti*

Lietojot citotoksiskos līdzekļus, 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

##### *Laboratorisko izmeklējumu 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 zemāko rādītāju 21. un 28. dienā) un ātri izzuda – parasti 1 – 2 nedēļu laikā. Kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes nekonstatēja. Trombocitopēnijas gadījumā var paaugstināties asiņošanas risks, neitropēnijas vai leukopēnijas gadījumā var paaugstināties inficēšanās risks.

##### *Dzimums*

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejama klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnijas ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) rādītāji bija augstāki sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem – 12%, salīdzinot ar 5%, tāpat kā trombocitopēnijas ( $< 20 \times 10^9/l$ ) rādītāji – 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 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 galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to vienu reizi dienā 5 dienas ik pēc 28 dienām. Kaut gan dati ir ierobežoti, paredzams, ka bērniem būs tāda pati zāļu panesība kā pieaugušajiem. TMZ drošums bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, nav noteikts.

##### 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 šādas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m<sup>2</sup> (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg (kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu, vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām 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 alkilējoši līdzekļi, ATĶ kods: L01A X03.

#### Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos tiek ātri ķīmiski pārveidots par aktīvu savienojumu monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Uzskata, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt saistīta ar guanīna O<sup>6</sup> pozīcijas alkilēšanu, kā arī papildus ar N<sup>7</sup> pozīcijas alkilēšanu. Radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

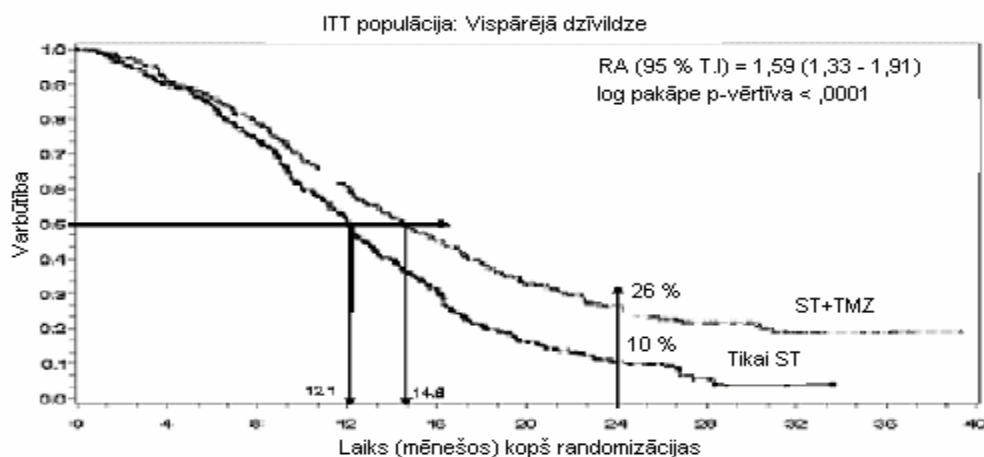
#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### Pirmreizēja multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu TMZ + ST (n=287), vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) vienu reizi dienā, sākot no pirmās ST dienas līdz pēdējai ST dienai – 42 dienas (maksimāli 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) no 1. – 5. dienai 28 dienu ciklā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, sākot no 4. nedēļas pēc ST pabeigšanas. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

TMZ tika nozīmēts kā glābšanas terapija novērošanas fāzē 161 pacientam no 282 (57%) tikai ST grupā un arī 62 pacientiem no 277 (22%) TMZ + ST grupā.

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33 – 1,91) ar log pakāpes testa p < 0,0001 par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu un ilgākas 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 uzlabošanu salīdzinājumā tikai ar vienu pašu ST (1. attēls).



1. attēls Kaplana – Meijera kopējās dzīvildzes līknes (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 nepieņemams risks.

### Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS)  $\geq 70$ ), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, 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 salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 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 atbildes reakcija, nosakot pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

Randomizētā, 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  $p = 0,019$ ). Iepriekš ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem ieguvumu konstatēja tiem, kuriem KFS  $\geq 80$ .

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  $p = \text{no} < 0,01$  līdz 0,03).

### Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru, prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošumu 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. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz 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. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanu.

### Pediatriskā populācija

Iekšķīga TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3 - 18 gadu vecumā) 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**

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas 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 purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O<sup>6</sup> un N<sup>7</sup> pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC, MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23%. *In vivo* MTIK  $t_{1/2}$  bija līdzīgs kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

## Uzsūkšanās

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

## Izkliede

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

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

## Eliminācija

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

Koncentrācija plazmā paaugstinās atkarībā no devas. Plazmas klirens, izkļedes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

## Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas datu analīzē atklāja, ka TMZ plazmas klirens 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/m<sup>2</sup> ciklā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas no 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 letālo devu diapazonā, 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 toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tajā skaitā piena dziedzeru karcinomas, 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 zāļu lietošanas uzsākšanas. 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 atbildes reakciju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Kapsulas saturs:

laktoze,  
nātrija cietes glikolāts, A tips,  
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,  
vīnskābe,  
stearīnskābe.

Kapsulas apvalks:

želatīns,  
titāna dioksīds (E171).

Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas

Apdruka:

šellaka,  
propilēnglikols,  
titāna dioksīds (E171),  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172),  
indigokarmīna (E132) alumīnija laka.

Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas

Apdruka:

šellaka,  
propilēnglikols,  
titāna dioksīds (E171),  
saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110).

Temozolomide Teva 100 mg hard capsules

Apdruka:

šellaka,  
propilēnglikols,  
sarkanais dzelzs oksīds (E172),  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172),  
titāna dioksīds (E171).

Temozolomide Teva 140 mg hard capsules

Apdruka:

šellaka,  
propilēnglikols,  
indigokarmīna (E132) alumīnija laka.

Temozolomide Teva 180 mg hard capsules

Apdruka:

šellaka,



propilēnglikols,  
sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### Temozolomide Teva 250 mg hard capsules

#### Apdruka:

šellaka,  
melns dzelzs oksīds (E172),  
propilēnglikols,  
amonija hidroksīds (E527).

#### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

#### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.  
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Dzintarkrāsas stikla pudelē ar baltu, bērniem neatveramu, skrūvējamu polipropilēna vāciņu, kam ir polietilēna iepļūdes aizslēgs, pa 5 vai 20 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no tajā esošā pulvera nokļūšanas uz ādas un gļotādām. Ja Temozolomide Teva nonāk saskarsmē ar ādu vai gļotādu, nekavējoties nomazgājiet visu skarto apvidu ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/012

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 28. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 26. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Itālija

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Vācija

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

Reģistrācijas apliecības piešķiršanas brīdī šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšana nav nepieciešama. Taču reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/001 5 kapsulas  
EU/1/09/606/002 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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 un saulrieta dzeltenu FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/003 5 kapsulas  
EU/1/09/606/004 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/005 5 kapsulas  
EU/1/09/606/006 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/007 5 kapsulas  
EU/1/09/606/008 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 140 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/009 5 kapsulas  
EU/1/09/606/010 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Teva 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**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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 ieēdot, 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**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/606/011 5 kapsulas  
EU/1/09/606/012 20 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Temozolomide Teva 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  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Temozolomide Teva 250 mg cietās kapsulas  
temozolomide  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 cietās kapsulas  
20 cietās kapsulas

**6. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas**  
**Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas**  
**Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas**  
**Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas**  
**Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas**  
**Temozolomide Teva 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, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. Kas ir Temozolomide Teva un kādam nolūkam to lieto**

Temozolomide Teva satur zāles, ko sauc par temozolomīdu. Šīs zāles ir pretvēža līdzeklis.

Temozolomide Teva lieto pacientu ar specifisku smadzeņu audzēju formu ārstēšanai:

- pieaugušajiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu. Temozolomide Teva vispirms lieto vienlaicīgi ar staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze) un pēc tam vienu pašu (ārstēšanas monoterapijas fāze);
- bērniem no 3 gadu vecuma un pieaugušajiem ar ļaundabīgu gliomu, piemēram, multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocītomu. Temozolomide Teva lieto šo audzēju gadījumā, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Temozolomide Teva lietošanas**

**Nelietojiet Temozolomide Teva šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret temozolomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret dakarbazīnu (pretvēža zāles, ko dažreiz sauc par DTIC). Alerģiskas reakcijas pazīmes ir niezēšanas sajūta, elpas trūkums vai sēkšana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- ja ir ievērojami samazināts noteikta veida asins šūnu daudzums (mielosupresija), piemēram, balto asins šūnu skaits un trombocītu skaits. Šim asins šūnām ir svarīga nozīme cīņā ar infekciju un asins recēšanas nodrošināšanā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu asinsainu, lai pārliecinātos par pietiekamu šo šūnu daudzumu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Temozolomide Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- jo Jūs rūpīgi jānovēro, 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 Teva 42 dienas kombinācijā ar staru terapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums parakstīs arī zāles, lai palīdzētu novērst šo nopietno pneimonijas formu (PCP);
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai pašlaik varētu būt B hepatīta infekcija, jo Temozolomide Teva var izraisīt B hepatīta reaktivizēšanos, un tam dažkārt ir iespējams letāls iznākums. Uzsākot ārstēšanu, ārsts pacientam rūpīgi pārbaudīs šīs infekcijas pazīmes;
- ja Jums ir mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), balto asins šūnu un trombocītu skaits vai ir asinsreces traucējumi pirms ārstēšanas uzsākšanas, vai arī ja tie rodas ārstēšanas laikā. Jūsu ārsts var nolemt samazināt zāļu devu, pārtraukt, apturēt vai mainīt ārstēšanu. Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana. Dažos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Temozolomide Teva. Lai ārstēšanas laikā kontrolētu Temozolomide Teva blakusiedarbību uz Jūsu asins šūnām, bieži tiks veiktas asins analīzes;
- jo 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 Teva blakusparādība (skatīt 4. punktu), ārsts Jums var izrakstīt zāles (pretvemšanas līdzekļus), kas palīdz novērst vemšanu;
- ja pirms ārstēšanas vai tās laikā Jums bieži ir vemšana, tad jautājiet ārstam par labāko Temozolomide Teva lietošanas laiku, līdz spējat izvairīties no vemšanas. Ja vemjat pēc devas lietošanas, otru devu tajā pašā dienā nelietojiet;
- ja Jums parādās drudzis vai infekcijas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- neatveriet, nesaspiediet vai nesakošļājiet kapsulas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no pulvera saskaršanās ar ādu, acīm vai degunu. Izvairieties ieelpot pulveri. Ja tas nejauši iekļūst acīs vai degunā, izskalojiet šo vietu ar ūdeni;
- ja Jūsu vecums pārsniedz 70 gadus, Jūs esat vairāk pakļauts infekciju iespējamībai, zilumiem vai asiņošanai;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, var būt nepieciešama Temozolomide Teva devas pielāgošana.

## **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, jo tās nav pētītas. Informācija par pacientiem pēc 3 gadu vecuma, kuri lietojuši Temozolomide Teva, ir ierobežota.

## **Citas zāles un Temozolomide Teva**

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

## **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas jā dara tāpēc, ka grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot Temozolomide Teva, izņemot gadījumos, kad to ir nozīmējis Jūsu ārsts.

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

Temozolomide Teva terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

## **Vīriešu fertilitāte**

Temozolomide Teva var izraisīt neatgriezenisku neauglību. Vīriešiem jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi un nedrīkst kļūt par bērna tēvu vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ieteicams pirms ārstēšanas konsultēties par spermas konservēšanas iespējām.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Temozolomide Teva lietošanas laikā jūs varat justies noguris vai miegains. Šādā gadījumā nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr neesat pārliecinājies, kā šīs zāles ietekmē Jūs (skatīt 4. punktu).

### **Temozolomide Teva satur laktozi**

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

### **Temozolomide Teva satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

### **Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas satur saulrieta dzeltenu FCF (E110)**

Temozolomide Teva 20 mg cieto kapsulu apvalks satur arī palīgvielu saulrieta dzeltenu FCF (E110) un tas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Temozolomide Teva**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Devas un ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo Temozolomide Teva devu. Tā pamatosies uz Jūsu augumu (garumu un ķermeņa masu) un to, vai Jums ir atkārtots audzējs un vai Jūs jau agrāk esat saņēmis ķīmijterapiju.

Pirms un/vai pēc Temozolomide Teva lietošanas Jums var nozīmēt citas zāles (pretvemšanas līdzekļus), lai novērstu vai kontrolētu slikto dūšu un vemšanu.

### Pacienti ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

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

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

Vienlaicīgās fāzes laikā ārsts uzsāks Jūsu ārstēšanu ar 75 mg/m<sup>2</sup> devu (parastā deva). Šo devu Jūs lietosiet katru dienu 42 dienas (līdz pat 49 dienām) kombinācijā ar staru terapiju. Vienlaicīgas fāzes laikā Temozolomide Teva devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un to, kā Jūs panesat zāles.

Pēc tam, kad staru terapija būs pabeigta, Jūs pārtrauksiet ārstēšanu uz 4 nedēļām. Tas dos iespēju Jūsu organismam atkopties.

Tad Jūs uzsāksiet monoterapijas fāzi.

Monoterapijas fāzes laikā Temozolomide Teva deva un veids, kādā to lietosiet, atšķirsies. Ārsts izlems, kāda tieši deva Jums jālieto. Var būt līdz pat 6 ārstēšanās periodi (cikli). Katrs cikls ilgs 28 dienas. Jauno Temozolomide Teva devu Jūs sākumā lietosiet vienu pašu vienu reizi dienā pirmās 5 dienas („lietošanas dienas”) katrā ciklā. Pirmā deva būs 150 mg/m<sup>2</sup>. Tad sekos 23 dienas bez Temozolomide Teva lietošanas. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temozolomide Teva vienu reizi dienā 5 dienas, kurām sekos 23 dienas bez Temozolomide Teva lietošanas. Jebkurā ārstēšanas posmā Temozolomide Teva devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un to, kā Jūs panesat zāles.

### Pacienti ar audzējiem, kas atkārtojas vai progresē (laundabīga glioma, piemēram, multiformā glioblastoma vai anaplastiskā astrocitoma) un kuri saņem tikai Temozolomide Teva

Ārstēšanas cikls ar Temozolomide Teva ilgst 28 dienas.

Jūs lietosiet Temozolomide Teva vienu pašu vienu reizi dienā pirmās 5 dienas. Dienas deva ir atkarīga no tā, vai Jūs agrāk esat vai neesat saņēmis ķīmijterapiju.

Ja Jūs iepriekš neesat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temozolomide Teva deva Jums būs 200 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā pirmās 5 dienas. Ja Jūs iepriekš esat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temozolomide Teva deva Jums būs 150 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā pirmās 5 dienas.

Tad 23 dienas nebūs jālieto Temozolomide Teva. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal lietosiet Temozolomide Teva vienu reizi dienā 5 dienas, pēc kurām 23 dienas Jūs Temozolomide Teva nelietosiet.

Pirms katra jauna ārstēšanas cikla Jums veiks asins analīzi, lai redzētu, vai nav nepieciešams pielāgot Temozolomide Teva devu. Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, ārsts var pielāgot Jūsu devu nākošajā ciklā.

### Kā lietot Temozolomide Teva

Lietojiet Jums izrakstīto Temozolomide Teva devu vienu reizi dienā, vēlams vienā un tajā pašā dienas laikā katru dienu.

Lietojiet kapsulas tukšā dūšā; piemēram, vismaz vienu stundu pirms Jūs plānojat ēst brokastis. Norijiet kapsulas veselas, uzderot glāzi ūdens. Neatveriet, nespiediet vai nekošļājiet kapsulas. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no pulvera saskares ar ādu, acīm vai degunu. Ja tas nejauši iekļūst acīs vai degunā, izskalojiet to ar ūdeni.

Atkarībā no Jums izrakstītās devas, Jūs varat lietot kopā vairāk nekā vienu kapsulu, pat dažāda stipruma (aktīvās vielas daudzums mg). Katram stiprumam ir dažāda kapsulas krāsa un marķējums (skatīt zemāk tabulā).

Stiprums	Krāsa/marķējums
Temozolomide Teva 5 mg	dīvas ar zaļu tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar zaļu tinti ir uzdruka „T 5 mg”.
Temozolomide Teva 20 mg	dīvas ar oranžu tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar oranžu tinti ir uzdruka „T 20 mg”.
Temozolomide Teva 100 mg	dīvas ar rozā tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar rozā tinti ir uzdruka „T 100 mg”.
Temozolomide Teva 140 mg	dīvas ar zilu tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar zilu tinti ir uzdruka „T 140 mg”.
Temozolomide Teva 180 mg	dīvas ar sarkanu tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar sarkanu tinti ir uzdruka „T 180 mg”.
Temozolomide Teva 250 mg	dīvas ar melnu tinti uzdrukātas svītras uz vāciņa un uz korpusa ar melnu tinti ir uzdruka „T 250 mg”.

Jums jāpārlicinās, ka Jūs pilnībā saprotat un atceraties:

- cik daudz kapsulas Jums nepieciešams lietot katru lietošanas dienu. Lūdziet ārstam vai farmaceitam uzrakstīt to (ieskaitot krāsu);
- 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 Teva tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam. Kļūdas šo zāļu lietošanā var izraisīt nopietnus veselības traucējumus.

#### **Ja esat lietojis Temozolomide Teva vairāk nekā noteikts**

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

#### **Ja esat aizmirsis lietot Temozolomide Teva**

Lietojiet izlaisto devu pēc iespējas ātrāk tās pašas dienas laikā. Ja ir pagājusi visa diena, 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 vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

#### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jūs novērojat kādu no šiem stāvokļiem:**

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

Ārstēšana ar Temozolomide Teva var izraisīt noteikta veida asins šūnu daudzuma samazināšanos. Tas var izraisīt zilumus vai asiņošanu, anēmiju (nepietiekams sarkano asins šūnu skaits), drudzi un pazeminātu pretestību pret infekcijām. Asins šūnu skaita samazināšanās parasti ir īslaicīga. Dažos gadījumos tā var būt ilgstoša un izraisīt ļoti smagu anēmijas formu (aplāstisku anēmiju). Ārsts regulāri novēros, vai Jūsu asins analīzēs nav kādas izmaiņas un lems par īpašas ārstēšanas nepieciešamību. Dažos gadījumos Jūsu Temozolomide Teva devu samazinās vai ārstēšanu pārtrauks.

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;
- 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, sāpes acīs;
- kurlums, zvanīšana ausīs, ausu sāpes;
- asiņu trombi plaušās vai kājās, augsts asinsspiediens;
- pneimoniya, 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;
- brūču infekcijas;
- pirmreizējas 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 tūsku (arī plaukstu un pēdu tūsku);
- 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;
- acu sausums.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. 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 [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt Temozolomide Teva**

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

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Ja pamanāt jebkādas izmaiņas kapsulu izskatā, informējiet par to farmaceitu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Temozolomide Teva satur

Aktīvā viela ir temozolomīds.

*Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 5 mg temozolomīda.

*Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 20 mg temozolomīda.

*Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 100 mg temozolomīda.

*Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 140 mg temozolomīda.

*Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 180 mg temozolomīda.

*Temozolomide Teva 250 mg cietās kapsulas:* katra kapsula satur 250 mg temozolomīda.

Pārējās sastāvdaļas ir:

#### kapsulas sastāvs:

laktoze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs cietes glikolāts, A tips, vīnskābe, stearīnskābe (skatīt 2. punktu „Temozolomide Teva satur laktozi”);

#### kapsulas apvalks:

*Temozolomide Teva 5 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), šellaka, propilēnglikols, indigokarmīna (E132) alumīnija laka, dzeltenais dzelzs oksīds (E172);

*Temozolomide Teva 20 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), šellaka, propilēnglikols, saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110);

*Temozolomide Teva 100 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), šellaka, propilēnglikols un dzeltenais dzelzs oksīds (E172);

*Temozolomide Teva 140 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), šellaka, propilēnglikols, indigokarmīna (E132) alumīnija laka;

*Temozolomide Teva 180 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), šellaka, propilēnglikols, sarkanais dzelzs oksīds (E172);

*Temozolomide Teva 250 mg cietās kapsulas (kopā ar apdrukas tinti):* želatīns, titāna dioksīds (E171), šellaka, propilēnglikols, melnais dzelzs oksīds (E172), amonija hidroksīds (E 527).

### Temozolomide Teva ārējais izskats un iepakojums

*Temozolomide Teva 5 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar zaļu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar zaļu tinti ir uzdruka ”T 5 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 16 mm.

*Temozolomide Teva 20 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar oranžu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar oranžu tinti ir uzdruka ”T 20 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 18 mm.

*Temozolomide Teva 100 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar rozā tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar rozā tinti ir uzdruka ”T 100 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 19,5 mm.

*Temozolomide Teva 140 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar zilu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar zilu tinti ir uzdruka ”T 140 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

*Temozolomide Teva 180 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar sarkanu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar sarkanu tinti ir uzdruka ”T 180 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

*Temozolomide Teva 250 mg cietām kapsulām* ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš, uz kura ar melnu tinti uzdrukātas divas svītras; uz korpusa ar melnu tinti ir uzdruka ”T 250 mg”. Katras kapsulas garums ir aptuveni 22 mm.

Cietās kapsulas ir pieejamas dzintarkrāsas stikla pudelēs, kuras satur 5 vai 20 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.



Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

**Ražotājs**

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Itālija

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Stra e 378  
93055 Regensburg  
Vācija

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krak w  
Polija

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

**Belgi /Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
T l/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
T l/Tel: +32 38207373

** esk  republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gy gyszergy r Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

** sterreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

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