

Nebereģistrēotais vairošais preparāts

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 168 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, žalios spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausa „TMZ“. Korpuse įspausa „5“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 15,8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,

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

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (herpes) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliama pneumonija

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukulto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydymo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ. Vėmimą slopinantį gydymą galima skirti prieš TMZ vartojimą arba po jo.

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas pasunkėja kartu skiriant su aplazine anemija susijusius vaistinius preparatus, įskaitant karbamazepiną, fenitoiną ar sulfametoksazolą / trimetoprimą. Prieš skiriant vaistinio preparato, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: $ANK \geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia atlikti visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti viena pakopa mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ir 200 mg/m^2 kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m^2 kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Kadangi šis $C_{\max}$ pokytis gali būti kliniškai reikšmingas, Temozolomide Hexal reikia vartoti nevalgius.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis, atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H₂ receptorių antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/10\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingo, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Kliniškai įvertintos 500, 750, 1000 ir 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės (bendra dozė per 5 parų ciklą). Dozės ribojantis toksiškumas buvo hematologinis, jis pasireiškė nuo įvairių dozių, bet labiau tikėtina, kad jis bus sunkesnis vartojant didesnes dozes. Vienas pacientas pavartojo per didelę 10 000 mg dozę (bendra dozė per 5 dienų ciklą) ir nepageidaujamų reakcijų buvo pancitopenija, karščiavimas, daugelio organų pažeidimas ir mirtis. Buvo pranešimų apie pacientus, kurie vartojo

rekomenduojamas dozes daugiau nei 5 gydymo dienas (iki 64 dienų), jiems nepageidaujami reiškiniai buvo kaulų čiulpų supresija su infekcija ar be jos, kai kuriais atvejais sunki ir užsitęsusi, sukelianti mirtį. Perdozavus būtinas hematologinis įvertinimas. Jei reikia, taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

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

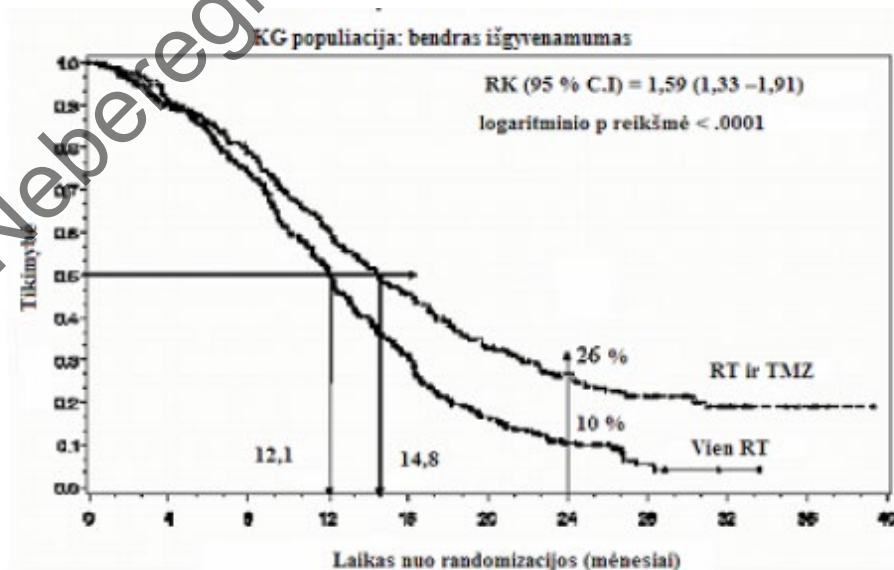
Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėje pH aplinkoje vyksta savaiminė TMZ hidrolizė daugiausia į aktyvų 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidą (MTIK). MTIK savaime hidrolizuojamas į 5-amino-imidazol-4-karboksamidą (AIK) (žinomą tarpinį junginį purinų ir nukleorūgščių biosintezėje) ir metilhidraziną,

kuris, kaip manoma, yra veiksmingas alkilinis junginys. Manoma, kad MTIK citotoksiškumą daugiausiai lemia DNR alkilinimas, ypač guanino O⁶ ir N⁷ padėtyse. Lyginant su TMZ (temozolomido) AUC, MTIK ir AIK kiekiai yra atitinkamai ~ 2,4 % ir 23 %. *In vivo* MTIK t_{1/2} yra panašus į TMZ ir siekia 1,8 val.

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkilinis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar

ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

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

Kapsulės korpusas:

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

Farmacinis rašalas:

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E 172)
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaruojamu polipropileno uždoriu. Vienaflakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.
Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.
Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketėlyje yra 1 kietoji kapsulė.

5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026
EU/1/10/616/037

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 14,6 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, geltonos spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausa „TMZ“. Korpuse įspausa „20“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 11,4 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,

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

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (herpes) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliamą pneumoniją

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukulto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydymo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ.

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas pasunkėja kartu skiriant su aplazine anemija susijusius vaistinius preparatus, įskaitant karbamazepiną, fenitoiną ar sulfametoksazolą / trimetoprimą. Prieš skiriant vaistinio preparato, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: $ANK \geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia atlikti visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti vieną pakopą mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ir 200 mg/m^2 kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m^2 kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

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

Senyvi (> 70 metų) pacientai

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Kadangi šis $C_{\max}$ pokytis gali būti kliniškai reikšmingas, Temozolomide Hexal reikia vartoti nevalgius.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H₂ receptorių antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/10\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Kliniškai įvertintos 500, 750, 1 000 ir 1 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės (bendra dozė per 5 parų ciklą). Dozės ribojantis toksiškumas buvo hematologinis, jis pasireiškė nuo įvairių dozių, bet labiau tikėtina, kad jis bus sunkesnis vartojant didesnes dozes. Vienas pacientas pavartojo per didelę 10 000 mg dozę (bendra dozė per 5 dienų ciklą) ir nepageidaujamų reakcijų buvo pancitopenija, karščiavimas, daugelio organų pažeidimas ir mirtis. Buvo pranešimų apie pacientus, kurie vartojo rekomenduojamas dozes daugiau nei 5 gydymo dienas (iki 64 dienų), jiems nepageidaujami reiškiniai

buvo kaulų čiulpų supresija su infekcija ar be jos, kai kuriais atvejais sunki ir užsitęsusi, sukelianti mirtį. Perdozavus būtinas hematologinis įvertinimas. Jei reikia, taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

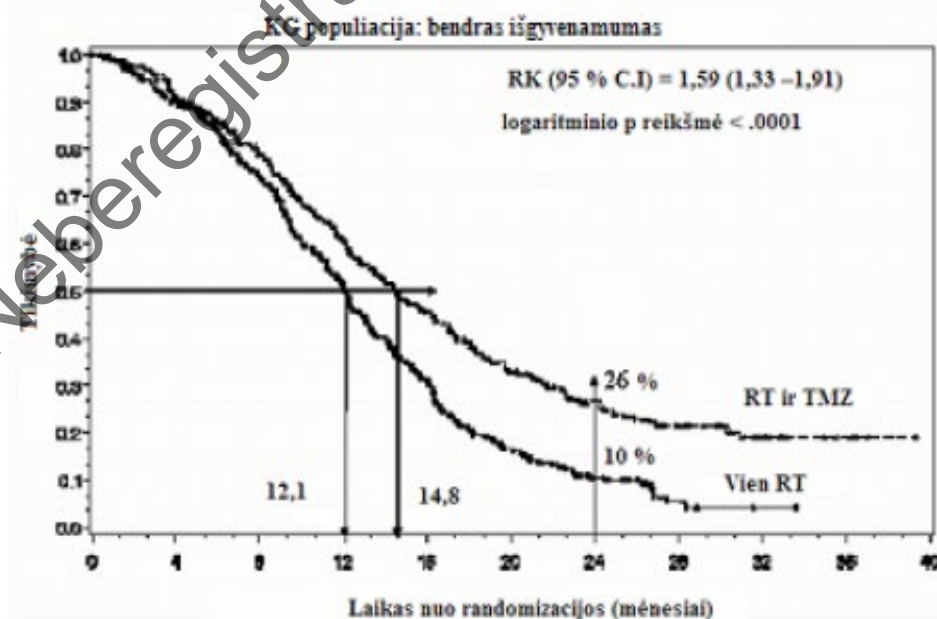
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilavimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilavimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika. Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėje pH aplinkoje vyksta savaiminė TMZ hidrolizė daugiausia į aktyvų 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidą (MTIK). MTIK savaime hidrolizuojamas į 5-amino-imidazol-4-karboksamidą (AIK) (žinomą tarpinį junginį purinų ir nukleorūgščių biozintezėje) ir metilhidraziną, kuris, kaip manoma, yra veiksmingas alkililantis junginys. Manoma, kad MTIK citotoksiškumą

daugiausiai lemia DNR alkilimas, ypač guanino O⁶ ir N⁷ padėtyse. Lyginant su TMZ (temozolomido) AUC, MTIK ir AIK kiekiai yra atitinkamai ~ 2,4 % ir 23 %. *In vivo* MTIK t_{1/2} yra panašus į TMZ ir siekia 1,8 val.

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkiliantis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis

navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas:

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaruojamu polipropileno uždoriu. Vienaflakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.

Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadažė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketėlyje yra 1 kietoji kapsulė.

5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006
EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028
EU/1/10/616/038

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 73 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, rausvos spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausa „TMZ“. Korpuse įspausa „100“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 15,8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,

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

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (*herpes*) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliama pneumonija

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukkelto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydymo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ. Vėmimą slopinantį gydymą galima skirti prieš TMZ vartojimą arba po jo.

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H2 receptorių

antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/10\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

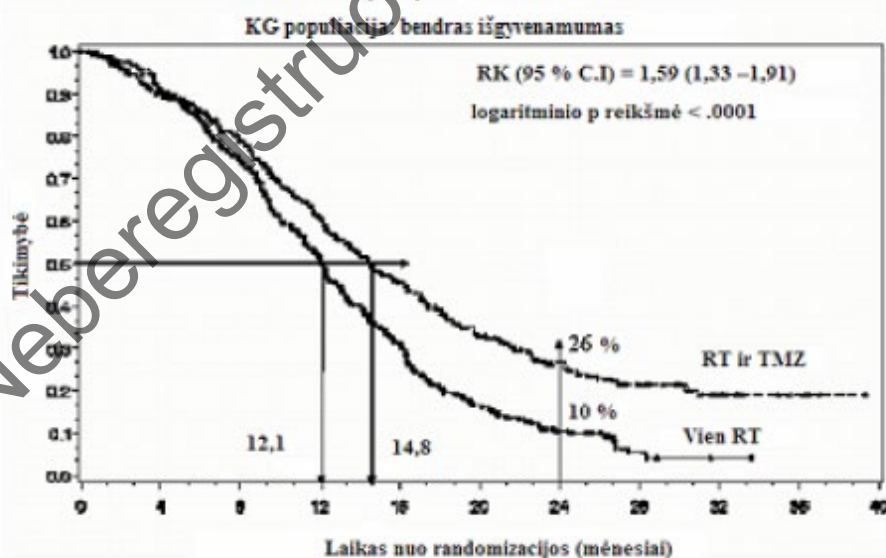
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika. Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplatinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkilinis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas:

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu. Viename flakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.

Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketėlyje yra 1 kietoji kapsulė.

5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010
EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030
EU/1/10/616/039

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 102,2 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, permatomu mėlynos spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausa „TMZ“. Korpuse įspausa „140“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 19,3 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temozolomide Hexal gydomakartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklą (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,

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

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (herpes) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliamą pneumoniją

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukulto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydymo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ.

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Kadangi šis $C_{\max}$ pokytis gali būti kliniškai reikšmingas, Temozolomide Hexal reikia vartoti nevalgius.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H₂ receptorių antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/10\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Kliniškai įvertintos 500, 750, 1 000 ir 1 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės (bendra dozė per 5 parų ciklą). Dozės ribojantis toksiškumas buvo hematologinis, jis pasireiškė nuo įvairių dozių, bet labiau tikėtina, kad jis bus sunkesnis vartojant didesnes dozes. Vienas pacientas pavartojo per didelę 10 000 mg dozę (bendra dozė per 5 dienų ciklą) ir nepageidaujamų reakcijų buvo pancitopenija, karščiavimas, daugelio organų pažeidimas ir mirtis. Buvo pranešimų apie pacientus, kurie vartojo rekomenduojamas dozes daugiau nei 5 gydymo dienas (iki 64 dienų), jiems nepageidaujami reiškiniai

buvo kaulų čiulpų supresija su infekcija ar be jos, kai kuriais atvejais sunki ir užsitęsusi, sukelianti mirtį. Perdozavus būtinas hematologinis įvertinimas. Jei reikia, taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

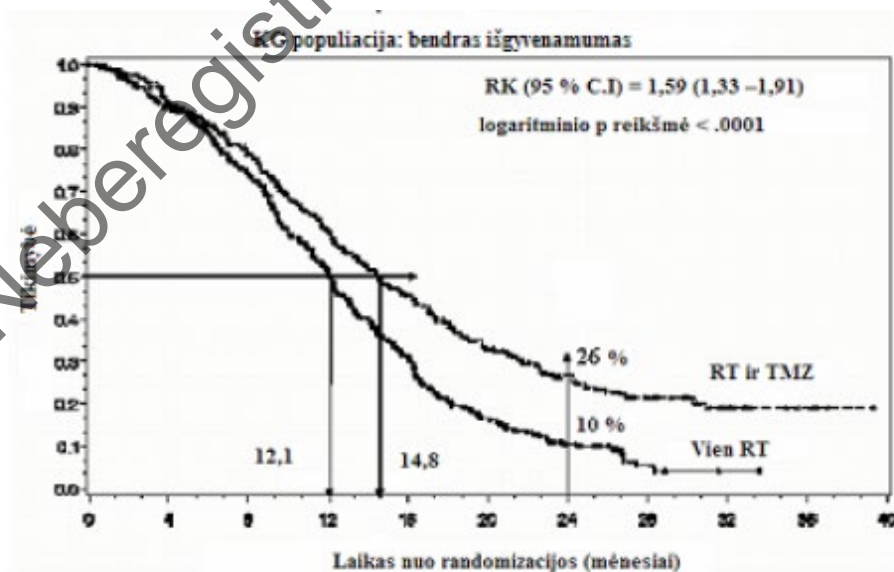
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltiazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika. Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėje pH aplinkoje vyksta savaiminė TMZ hidrolizė daugiausia į aktyvų 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidą (MTIK). MTIK savaime hidrolizuojamas į 5-amino-imidazol-4-karboksamidą (AIK) (žinomą tarpinį junginį purinų ir nukleorūgščių biozintezėje) ir metilhidraziną, kuris, kaip manoma, yra veiksmingas alkililantis junginys. Manoma, kad MTIK citotoksiškumą

daugiausiai lemia DNR alkilimas, ypač guanino O⁶ ir N⁷ padėtyse. Lyginant su TMZ (temozolomido) AUC, MTIK ir AIK kiekiai yra atitinkamai ~ 2,4 % ir 23 %. *In vivo* MTIK t_{1/2} yra panašus į TMZ ir siekia 1,8 val.

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkiliantis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis

navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas:

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Indigokarminas (E 132)

Vanduo

Farmacinis rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu. Viename flakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.

Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketėlyje yra 1 kietoji kapsulė.

5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 131,4 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė(kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, kaštoninės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausa „TMZ“. Korpuse įspausa „180“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 19,3 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temozolomide Hexal gydomakartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklą (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,

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

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (*herpes*) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliama pneumonija

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukkelto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydymo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ. Vėmimą slopinantį gydymą galima skirti prieš TMZ vartojimą arba po jo.

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H2 receptorių

antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/10\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9. Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

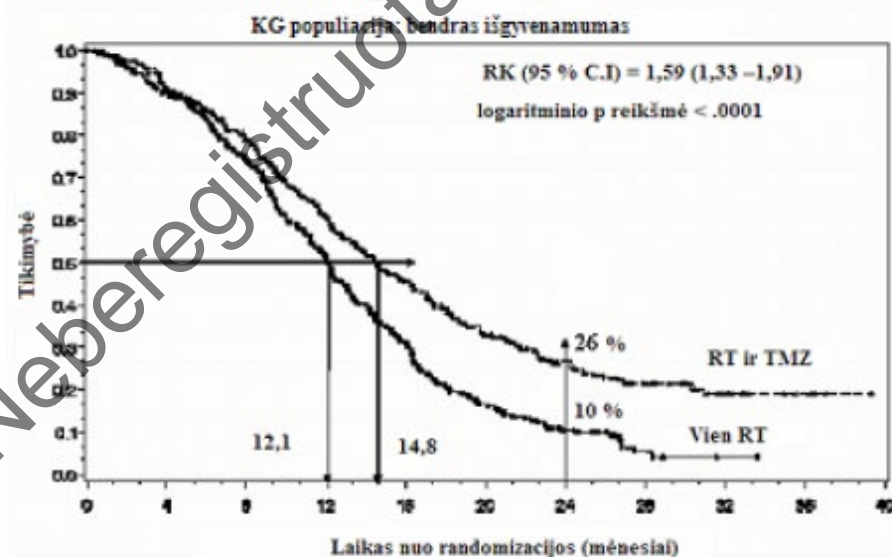
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika. Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkilinis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas:

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu. Viename flakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.

Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketyje yra 1 kietoji kapsulė.
5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034
EU/1/10/616/041

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 182,5 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, baltos spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpuse įspausta „250“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 21,4 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide Hexal skirtas:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temozolomide Hexal gydomakartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklą (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,

- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą).

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

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

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

Monoterapijos fazė

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

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

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

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

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

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

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide Hexal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramtytas ir neatidarytas, užgeriant stikline vandens.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcijų reaktyvacija

Oportunistinės infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija, ir infekcijų, pavyzdžiui, HBV ir CMV, reaktyvacija buvo pastebėtos gydymo TMZ metu (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (herpes) virusų sukeltas meningoencefalitas

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

Pneumocystis jirovecii sukeliamą pneumoniją

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

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

HBV

Pastebėta hepatito B viruso (HBV) sukulto hepatito reaktyvacija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Prieš pradedant pacientų, kurių hepatito B serologinių tyrimų rezultatai teigiami (įskaitant pacientus, kurių liga aktyvi), gydymą, reikia pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais. Gydomo metu pacientus reikia stebėti ir tinkamai gydyti.

Toksinis poveikis kepenims

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

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ.

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl tokiems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

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

Pacientai vyrai

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

Laktozė

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Kadangi šis $C_{\max}$ pokytis gali būti kliniškai reikšmingas, Temozolomide Hexal reikia vartoti nevalgius.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazono, prochlorperazino, fenitoino, karbamazepino, ondansetrono, H₂ receptorių antagonistų ar fenobarbitalio, TMZ klirensas nesikeičia. Preparato vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingos moterys

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

Vyrų vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

Klinikinių tyrimų metu TMZ vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas, nuovargis,

traukuliai ir išbėrimas. Dauguma hematologinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažnai; 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių pasireiškimo dažnis nurodomas po 4 lentelę.

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

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

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

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

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

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

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

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

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites.

Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

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

Vaikų populiacija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01AX03

Veikimo mechanizmas

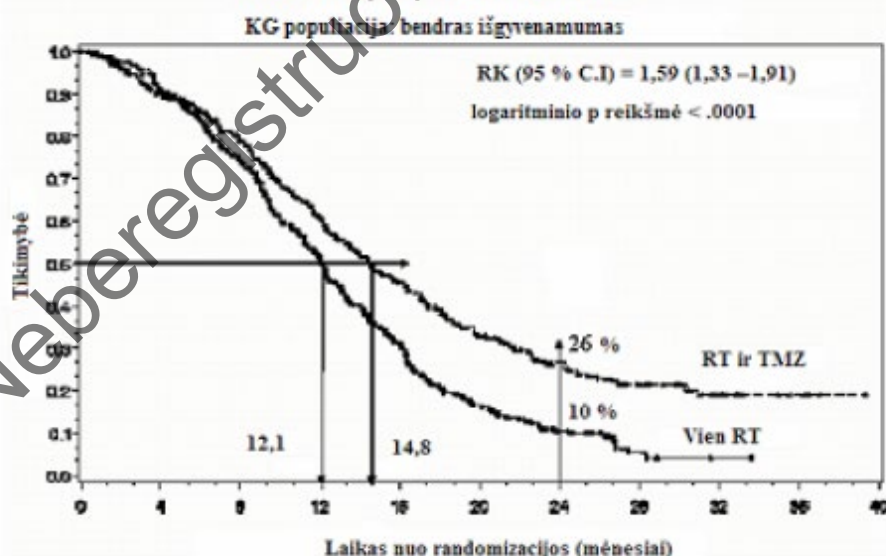
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika. Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplatinė astrocitoma

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

TMZ yra alkiliantis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas:

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Vanduo

Farmacinis rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas

III tipo gintaro spalvos stiklo flakonai su vaikų neatidaruojamu polipropileno uždoriu. Vienaflakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.

Kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis.)

Paketėlis

Poliesterio / aliuminio / polietileno (PET / Al / PE) paketėlis.

Kiekviename paketėlyje yra 1 kietoji kapsulė.

5 arba 20 kietųjų kapsulių, atskirai supakuotų į paketėlius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia jų nurijęs, gali numirti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo mėn 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/037

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/038

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/039

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/040

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/041

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/042

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/037 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOŽĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/038 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/039 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/040 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/041 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZĖMS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 20 (4 PAKUOTĖS PO 5) KIETŲJŲ KAPSULIŲ – BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės. Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis. Negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/042 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės po 5 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 5 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 20 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 100 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 140 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 180 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 250 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kapsulės
20 kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 5 mg kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 20 mg kietosiosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai
20 x 1 kietųjų kapsulių paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

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

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

Citotoksinis preparatas.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 5 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 20 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 100 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 140 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 180 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide Hexal 250 mg kapsulės
temozolomidas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės

temozolomidas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Temozolomide Hexal ir kam jis vartojamas

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

Temozolomide Hexal vartojamas gydyti specifinius galvos smegenų navikus:

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Temozolomide Hexal

Temozolomide Hexal vartoti negalima

- jeigu yra alergija temozolomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums buvo pasireikusi alerginė reakcija į dakarbaziną (vaistą nuo vėžio, kartais vadinamą DTIC). Alerginės reakcijos požymiai yra niežulys, dusulys arba švokštimas, veido, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas.
- jeigu labai sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių kiekis (kaulų čiulpų slopinimas), pavyzdžiui, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. Šios ląstelės svarbios kovai su infekcija ir tinkamam kraujo krešėjimui. Todėl, prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų, ar šių ląstelių kiekis yra pakankamas.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Temozolomide Hexal,

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

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 3 metų vaikams šio vaisto neduokite, nes tai nėra ištirta. Apie vyresnius nei 3 metų pacientus, vartojusius temozolamidą, informacijos yra nedaug.

Kiti vaistai ir Temozolomide Hexal

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

Moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Temozolomide Hexal laikotarpiu ir bent 6 mėnesius po gydymo baigimo.

Vartojant Temozolomide Hexal, reikia nustoti žindyti kūdikį.

Vyrų vaisingumas

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Temozolomide Hexal sudėtyje yra laktozės ir natrio

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

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

3. Kaip vartoti Temozolomide Hexal

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

Dozavimas ir gydymo trukmė

Gydytojas apskaičiuos Jums tikslią Temozolomide Hexal dozę. Ji priklausys nuo Jūsų ūgio bei svorio ir nuo to, ar sergate atsinaujinusiu naviku ir ar anksčiau buvote gydytas chemoterapiniais vaistais.

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

Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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

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

Po to Jūs pradėsite monoterapijos fazę.

Monoterapijos fazės metu Temozolomide Hexal vartojimo būdas ir dozė bus kitokie nei derinio fazės metu. Gydytojas apskaičiuos tikslią dozę. Gali būti skirti net 6 gydymo periodai (ciklai), kurių kiekvienas trunka 28 dienas. Pirmąsias 5 kiekvieno ciklo dienas vartosite vien tik Temozolomide

Hexal kapsules kartą per parą naujomis dozėmis (dozavimo dienos). Pradinė dozė bus 150 mg/m² kūno paviršiaus. Po to reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temozolomide Hexal nevartosite. Taigi gydymo ciklas trunka 28 dienas.

Po 28 dienų prasidės kitas ciklas, kurio metu Jūs vėl vartosite Temozolomide Hexal kasdien 5 dienas ir po to darysite 23 dienų pertrauką. Temozolomide Hexal dozė gali būti pakoreguota, jo vartojimas atidėtas ar nutrauktas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate vaistą kiekvieno gydymo ciklo metu.

Pacientams, kuriems atsinaujino arba pasunkėjo navikas (piktybinė glioma, pavyzdžiui, daugiaformė glioblastoma arba anaplatinė astrocitoma), gydant vien Temozolomide Hexal

Gydymo Temozolomide Hexal ciklas trunka 28 dienas.

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

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

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

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

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

Kaip vartoti Temozolomide Hexal

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

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

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

Stiprumas	Dangtelio spalva
Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės	žalia
Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės	geltona
Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės	rausva
Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės	žydra
Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės	kaštoninė
Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės	balta

Turite būti tikri, kad aiškiai suprantate ir prisimenate:

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

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Temozolomide Hexal dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Temozolomide Hexal kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Temozolomide Hexal

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

Kitas nustatytas šalutinis poveikis išvardytas toliau:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

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

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- infekcijos, burnos infekcijos, žaizdų infekcijos;
- sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, trombocitopenija, limfopenija);
- alerginė reakcija;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- atminties sutrikimas, depresija, nerimas, sumišimas, negalėjimas užmigti ar nemiga;

- sutrikusi koordinacija ir pusiausvyra;
- dėmesio sutelkimo sutrikimas, sąmonės ar budrumo pokyčiai, užmaršumas;
- galvos svaigimas, sutrikę jutimai, ilgėjęs pojūtis, drebulys, sutrikęs skonio pojūtis;
- dalinis regėjimo sutrikimas, sutrikęs regėjimas, dvejinimasis akyse, sausos ar skausmingos akys;
- kurtumas, spengimas ausyse, ausų skausmas;
- kraujo krešulių susidarymas plaučiuose ar kojose, padidėjęs kraujospūdis;
- pneumonija, dusulys, bronchitas, kosulys, sinusų uždegimas;
- skrandžio ar pilvo skausmas, nevirškinimo pojūtis ar rėmuo, apsunkintas rijimas;
- odos sausmė, niežulys;
- raumenų pažaida, raumenų silpnumas, raumenų skausmas ir gėlimas;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas;
- dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas;
- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, skausmas, bendro negalavimo pojūtis, šaltkrėtis ar persalimas;
- skysčių susilaikymas organizme, patinusios kojos;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris;
- spinduliuotės sukelta pažaida.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Temozolomide Hexal

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

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

Flakonas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Flakonai turi būti sandarūs, kad preparatas nesudrėktų.

Daugiadozė pakuotė (flakonai)

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 20 kietųjų kapsulių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 5 kietosios kapsulės, supakuotos gintaro spalvos (III tipo) stiklo flakonuose baltais propileno dangteliais su apsauga nuo vaikų. Flakonuose yra drėgmę sugeriantis maišelis. Laikykite drėgmę sugeriantį maišelį flakone. Jo negalima nuryti.)

Paketėlis

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pasakykite vaistininkui, jei pastebėjote kokių nors kapsulių išvaizdos pokyčių.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Temozolomide Hexal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra temozolomidas.

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), indigokarminas (E 132), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), indigokarminas (E 132), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas.

Temozolomide Hexal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Flakonas

Kietosios kapsulės išduodamos III tipo gintaro spalvos stiklo flakonais su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu. Viename flakone yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių. Flakonuose taip pat yra drėgmę sugeriantis maišelis. Laikykite drėgmę sugeriantį maišelį flakone. Neprarykite jo.

Paketėlis

Kiekviena kapsulė atskirai supakuota į paketėlį. Kiekvienoje dėžutėje yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Temozolomide Hexal 5 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **žalios spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpusė įspausta „5“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 20 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **geltonos spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpusė įspausta „20“.

Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 11,4 mm.

Temozolomide Hexal 100 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **rausvos spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpuse įspausta „100“. Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 140 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, permatomu **mėlynos spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpuse įspausta „140“. Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 180 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **kaštoninės spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpuse įspausta „180“. Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 250 mg kietosios kapsulės

Kietosios kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **baltos spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „TMZ“. Korpuse įspausta „250“. Kiekvienos kapsulės ilgis yra apytiksliai 21,4 mm.

Registruotojas

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

Gamintojas

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. „Никола Вапцаров“ No. 55
гр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest

Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

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