

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 5 mg cietās kapsulas
Temodal 20 mg cietās kapsulas
Temodal 100 mg cietās kapsulas
Temodal 140 mg cietās kapsulas
Temodal 180 mg cietās kapsulas
Temodal 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTĪTATĪVAIS SASTĀVS

5 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 132,8 mg bezūdens laktozes.

20 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 182,2 mg bezūdens laktozes.

100 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 175,7 mg bezūdens laktozes.

140 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 246 mg bezūdens laktozes.

180 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 316,3 mg bezūdens laktozes.

250 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 154,3 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

5 mg cietā kapsula (kapsula).

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs zaļš vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "5 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

20 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs dzeltens vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "20 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

100 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs rozā vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "100 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

140 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs zils vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "140 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

180 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs oranžs vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "180 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

250 mg cietā kapsula (kapsula)

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "250 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temodal ir indicēts:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

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

Vienlaikus terapijas fāze

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

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

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

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

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt pie sekojošiem parametriem: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu).

Monoterapijas fāze

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

1. cikla devas (monoterapija) ir 150 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m², ja KTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu tā paliek nemainīga 200 mg/m² dienā pirmās 5 dienas katrā nākošajā ciklā, izņemot gadījumos, ja tiek novērotas toksicitātes pazīmes. Devu samazināšanu un pārtraukšanu monoterapijas fāzē ir jāveic saskaņā ar 2. un 3. tabulas rādītājiem.

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

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

<i>3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana līdz 1 devas līmenim ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	$< 1,0 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	$< 50 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 3. pakāpe	KTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmenis ir redzams 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m^2), un ja rezultāti ir ar nevēlamu toksicitāti;
- ir tāda pati kā 3. pakāpe ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu), un tā atkārtojas pēc devas samazināšanas.

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m^2 reizi dienā pirmās 5 dienas, pēc tam ir 23 dienas ilgs ārstēšanas pārtraukums (kopā 28 dienas). Pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju, sākumdeva ir 150 mg/m^2 reizi dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m^2 vienreiz dienā sekojošās 5 dienas, ja nav hematoloģiska toksiskuma pazīmju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temodal cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Oportūnistiskas infekcijas un infekciju reaktivizēšanās.

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

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

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

HBV

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

Hepatotoksicitāte

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

Ļaundabīgi audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar atkārtotu vai progresējošu laundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī vienlaicīga zāļu, kas izraisa aplastisko anēmiju, lietošana, ieskaitot karbamazepīnu, fenitoīnu un sulfametoksazolu/trimetoprimu. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC kļūst $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 un 200 mg/m^2 . Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m^2 .

Pediatriskā populācija

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadus veciem)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Lietojojot TMZ vienlaikus ar uzturu, C_{max} samazinājās par 33 % un laukums zem līknes (AUC) – par 9 %. Tā kā nevar noliegt C_{max} pārmaiņu klīnisko nozīmību, Temodal jālieto tukšā dūšā.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu auglība

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem	
Infekcijas un infestācijas	
Bieži:	Infekcijas, jostas roze, faringīts ^a , mutes kandidoze
Retāk:	Oportūnistiskas infekcijas (arī PCP), sepse [†] , herpētisks meningoencefalīts [†] , CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija [†] , herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	Mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Febrila neutropēnija, neutropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija, anēmija
Retāk:	Ilgstoša pancitopēnija, aplastiska anēmija [†] , pancitopēnija, petēhijas
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Alerģiskas reakcijas
Retāk:	Anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Kušinga sindromam līdzīgi simptomi ^c
Retāk:	Bezcukura diabēts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija
Retāk:	Hipokaliēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Uzbudinājums, amnēzija, depresija, trauksme, apjukums, bezmiegs
Retāk:	Uzvedības traucējumi, emocionāla labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes
Bieži:	Ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija ^d , parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	Epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	Hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi ^e , redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	Redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	Kurlums ^f , vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	Dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	Palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	Smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	Elpošanas mazspēja [†] , intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	Stomatīts, sāpes vēderā ^h , dispepsija, disfāģija
Retāk:	Vēdera pūšanās, fekāliju nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, sausums mutē
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts,olestāze, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	Izsitumi, alopēcija
Bieži:	Eritēma, ādas sausums, nieze

4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem	
Retāk:	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, angioedēma tūska, multiformā eritēma, eritrodermija, ādas lobīšanās, fotosensibilizācijas reakcijas, nātrene, eksantēma, dermatīts, pastiprināta svīšana, ādas pigmentācijas anomālijas
Nav zināmi:	Zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	Bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	Maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Nespēks
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska ⁱ
Retāk:	Stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
Izmeklējumi	
Bieži:	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās ^j , ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži:	Radiācijas bojājums ^k

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un vīrusu gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska un perifērais pietūkums

^j Arī paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas bojājums un radiācijas izraisīts ādas bojājums

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

Laboratorijas izmeklējumi

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

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratoriskie rezultāti

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

Dzimums

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

Pediatriskā populācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem klīniski tika izvērtētas sekojošas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m² (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja pie jebkuras devas, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi pie augstākām devām. Pārsniedzot 10 000 mg (kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu darbības traucējumi un nāve. Ir arī ziņots par nelabvēlīgām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tajā skaitā par kaulu smadzeņu nomākumu, ar vai bez infekcijas, dažos gadījumos smagu un ilgstošu, kā rezultātā iestājusies nāve. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams hematoloģisko rādītāju novērtējums. Ja nepieciešams, jānodrošina uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

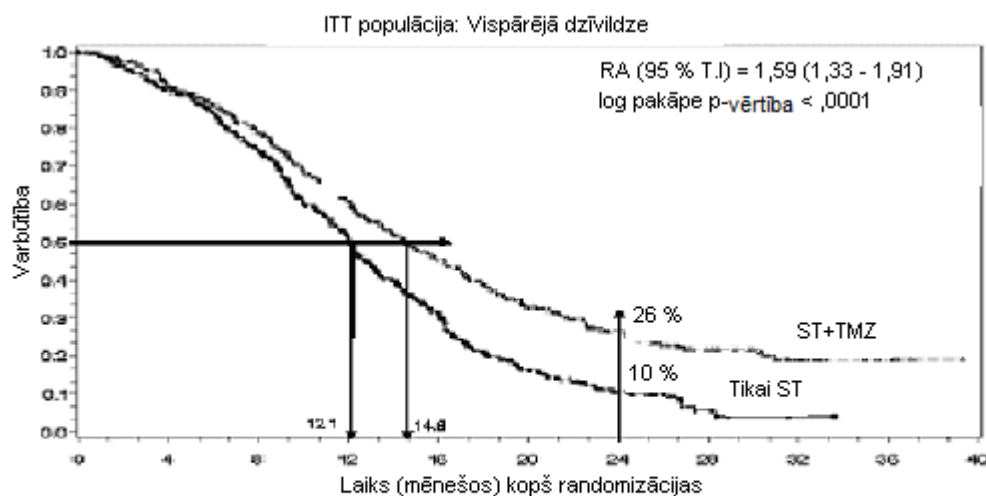
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

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

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

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



1. zīmējums

Kapana – Meijera kopējās dzīvildzes grafiks (ITT populācijai)

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

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

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

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

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

Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocitomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46 %. Vidējais PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildreakcijas pakāpe, ņemot vērā galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35 % (13 CR un 43 PR) populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT) $n=162$. 43 pacientiem bija stabila slimība. 6 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem ITT populācijā bija 44 % ar vidējo dzīvildzi bez traucējumiem 4,6 mēneši. Šie rezultāti bija līdzīgi, kā vērtējot laiku bez slimības progresēšanas pazīmēm. Sasniedzot radioloģiski objektīvi apstiprinātu atbildreakciju vai saglabājot stāvokli bez slimības progresēšanas pazīmēm, dzīves kvalitāte pārliecinoši saglabājās vai uzlabojās.

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie fizioloģiska pH TMZ vispirms hidrolizējas spontāni līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il) imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-amino-imidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas zināms kā starpprodukts purīna un nukleīnskābju biosintēzē, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC, MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23 %. *In vivo* MTIK $t_{1/2}$ bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir no 0,5 līdz 1,5 stundām). 7 dienas pēc

^{14}C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārnījumiem izdalījās vidēji 0,8 % ^{14}C , kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Izkliede

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

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

5 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts,
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),
indigokarmīns (E 132).

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds
melns dzelzs oksīds (E 172).

20 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts,
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds,
melns dzelzs oksīds (E 172).

100 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts,
sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds
melns dzelzs oksīds (E 172).

140 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E171),
nātrija laurilsulfāts,
indigokarmīns (E 132).

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds,
melns dzelzs oksīds (E 172).

180 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts,
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),
sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds,

melnais dzelzs oksīds (E 172).

250 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs:

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

Kapsulas apvalks:

želatīns,
titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts.

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols (E 1520),
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds
melnais dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Maisiņš sastāv no lineāra zemas cietības polietilēna (visdziļākais slānis), alumīnija un polietilēna tereftalāta.

Katrs maisiņš satur 1 cieto kapsulu un ir ievietots kartona kastītē.

Kartona kastīte satur 5 vai 20 cietās kapsulas, kas katra ir ievietota atsevišķā noslēgtā maisiņā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

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

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

5 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg cietās kapsulas

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 26. janvāris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 17. decembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg temozolomīda (*temozolomidum*).

Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīdums infūzijām satur 2,5 mg temozolomīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 55,2 mg nātrija un 120 mg polisorbātu 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temodal ir indicēts:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Var nozīmēt pretvemšanas terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

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

Vienlaikus terapijas fāze

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

TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām) pie sekojošiem parametriem:

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$;

- Kopējais Toksicitātes Kritērijs (KTK) ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu).

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

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

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt pie sekojošiem parametriem: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

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

1. cikla devas (monoterapija) ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja KTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākošajā ciklā, izņemot gadījumos, ja tiek novērotas toksicitātes pazīmes. Devu samazināšanu un pārtraukšanu monoterapijas fāzē ir jāveic saskaņā ar 2. un 3. tabulas rādītājiem.

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

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

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana līdz 1 devas līmenim ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	$< 1,0 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	$< 50 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 3. pakāpe	KTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmenis ir redzams 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m^2), un ja rezultāti ir ar nevēlamu toksicitāti;
- ir tāda pati kā 3. pakāpe ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu), un tā atkārtojas pēc devas samazināšanas.

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst ievadīt **tikai intravenozas infūzijas veidā**. Ievadīt citādā veidā, piemēram, intratekāli, intramuskulāri vai subkutāni **nav atļauts**. No Temodal pulvera pagatavoto 2,5 mg/ml infūziju šķīdumu var ievadīt caur to pašu i.v. sistēmu, caur kuru ievada 0,9 % nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Tas nav saderīgs ar dekstrozes šķīdumiem.

Piemērota TMZ deva ar sūkņa palīdzību ir jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Tāpat kā citu līdzīgu ķīmijterapeitisko preparātu lietošanas gadījumos, ieteicams ievērot piesardzību, lai izvairītos no preparāta ekstravazācijas. Pacienti, kuri ir saņēmuši Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai, injekcijas vietā ir aprakstītas lokāla rakstura nevēlamas blakusparādības, kas lielākajā daļā gadījumu ir bijušas vieglas un īslaicīgas. Preklīnisko pētījumu laikā paliekoši audu bojājumi nav novēroti (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Temodal ir pieejams arī cieto kapsulu formā (iekšķīgai lietošanai). Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas ievadīts 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ir bioekvivalents kapsulu formai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

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

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Oportunistiskas infekcijas un infekciju reaktivizēšanās

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

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

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

HBV

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

Hepatotoksicitāte

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

Ļaundabīgi audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar atkārtotu vai progresējošu laundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī vienlaicīga zāļu, kas izraisa aplastisko anēmiju, lietošana, ieskaitot karbamazepīnu, fenitoīnu un sulfametoksazolu/trimetoprimu. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC kļūst $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 un 200 mg/m^2 . Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m^2 .

Pediatriskā populācija

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadus veciem)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur $55,2 \text{ mg}$ nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi $2,8\%$ no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Tas ir jāievēro pacientiem, kuriem ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 3 mg polisorbāta 80 katrā ml atjaunotā šķīduma. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Polisorbāti var ietekmēt sirds un asinsvadu sistēmu (hipotensija/sirdsdarbības nomākums). Lai mazinātu kardiovaskulārās iedarbības risku, jāapsver infūzijas ātruma samazināšana. Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT/QTc intervālu, vai pacientiem ar iedzimtu pagarinātu QT sindromu, jāņem vērā polisorbāta iespējamā ietekme uz QT intervāla pagarināšanos un *torsades de pointes*.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Ņemot vērā II fāzes pētījumos veikto populācijas farmakokinētikas analīzi, lietošana vienlaikus ar deksametazonu, prochlorperazīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, ondansetronu, H₂ receptoru antagonistiem vai fenobarbitālu nemaina TMZ klīrensu. Lietošana vienlaikus ar valproiskābi nedaudz, bet statistiski nozīmīgi samazināja TMZ klīrensu.

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par grūtniecēm. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku iedarbību uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Temodal nedrīkst lietot sievietēm grūtniecības laikā. Ja jāapsver preparāta lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu auglība

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu pieredze lietojot cietās kapsulas.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem	
Infekcijas un infestācijas	
Bieži:	Infekcijas, jostas roze, faringīts ^a , mutes kandidoze
Retāk:	Oportūnistiskas infekcijas (arī PCP), sepse [†] , herpētisks meningoencefalīts [†] , CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija [†] , herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	Mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikozē
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Febrila neitropēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija, anēmija
Retāk:	Ilgstoša pancitopēnija, aplastiska anēmija [†] , pancitopēnija, petēhijas
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Alerģiskas reakcijas
Retāk:	Anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Kušinga sindromam līdzīgi simptomi ^c
Retāk:	Bezcukura diabēts

<i>4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem</i>	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija
Retāk:	Hipokaliēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Uzbudinājums, amnēzija, depresija, trauksme, apjukums, bezmiegs
Retāk:	Uzvedības traucējumi, emocionāla labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes
Bieži:	Ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija ^d , parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	Epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	Hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi ^e , redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	Redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	Kurlums ^f , vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	Dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	Palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	Smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	Elpošanas mazspēja [†] , intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	Stomatīts, sāpes vēderā ^h , dispepsija, disfāģija
Retāk:	Vēdera pūšanās, fekāliju nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, sausums mutē
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts,olestāze, hiperbilirubinēmija

4. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības ar temozolomīdu ārstētiem pacientiem	
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	Izsitumi, alopēcija
Bieži:	Eritēma, ādas sausums, nieze
Retāk:	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, angioedēma tūska, multiformā eritēma, eritrodermija, ādas lobīšanās, fotosensibilizācijas reakcijas, nātrene, eksantēma, dermatīts, pastiprināta svīšana, ādas pigmentācijas anomālijas
Nav zināmi:	Zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	Bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	Maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Nespēks
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska ⁱ
Retāk:	Stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
Izmeklējumi	
Bieži:	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās ^j , ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži:	Radiācijas bojājums ^k

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un vīrusu gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska un perifērais pietūkums

^j Arī paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas bojājums un radiācijas izraisīts ādas bojājums

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

Laboratorijas izmeklējumi

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

4. pakāpes trombocītu skaita novirzes, tai skaitā trombocitopēnijas gadījumus, novēroja 14 % pacientu, kuri saņēma TMZ.

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratoriskie rezultāti

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

Dzimums

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

Pediatriskā populācija

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

Klīnisko pētījumu pieredze ar i.v. šķīdumu

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai nodrošina tādu pašu TMZ devu, kā arī TMZ un tā aktīvā metabolīta MTIC iedarbības intensitāti, kādu nodrošina atbilstoša Temodal cieto kapsulu deva (skatīt 5.2. apakšpunktu). Divu i.v. ievadāmās zāļu formas pētījumu laikā aprakstītās ($n = 35$) ar terapiju iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības, kas nav aprakstītas cieto kapsulu pētījumu laikā, infūzijas vietā bija šādas: sāpes, kairinājums, nieze, karstuma sajūta, tūska un apsārtums, kā arī hematoma.

Zināšana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem klīniski tika izvērtētas sekojošas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m² (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja pie jebkuras devas, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi pie augstākām devām. Pārsniedzot 10 000 mg (kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu darbības traucējumi un nāve. Ir arī ziņots par nelabvēlīgām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tajā

skaitā par kaulu smadzeņu nomākumu, ar vai bez infekcijas, dažos gadījumos smagu un ilgstošu, kā rezultātā iestājusies nāve. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams hematoloģisko rādītāju novērtējums. Ja nepieciešams, jānodrošina uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

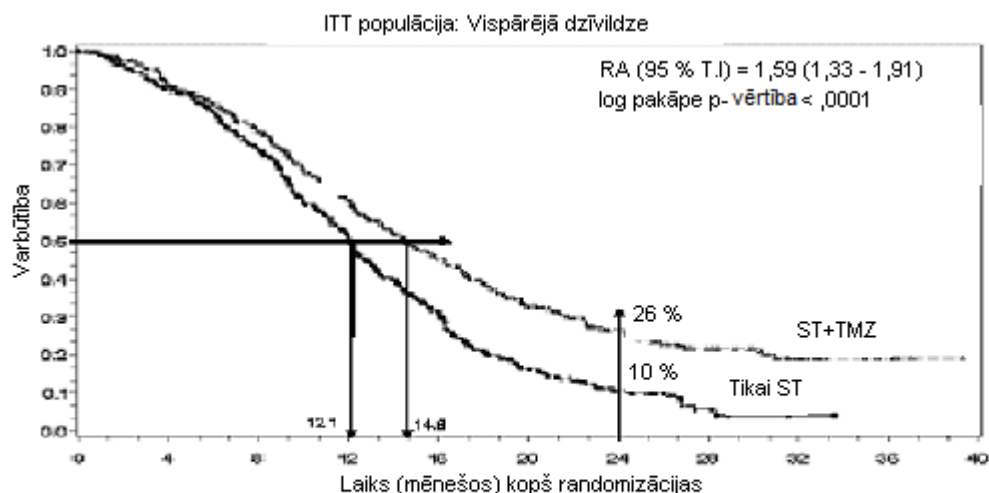
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

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

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

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



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

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

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

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

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

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

Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astroцитomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46 %. Vidējais PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildreakcijas pakāpe, ņemot vērā galvenā

pārskatītāja vērtējumu, bija 35 % (13 CR un 43 PR) populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT) $n=162$. 43 pacientiem bija stabila slimība. 6 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem ITT populācijā bija 44 % ar vidējo dzīvildzi bez traucējumiem 4,6 mēneši, kas bija līdzīgi dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultātiem. Piemērotas histoloģiskās atrades populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Sasniedzot radioloģiski objektīvi apstiprinātu atbildreakciju vai saglabājot stāvokli bez slimības progresēšanas pazīmēm, dzīves kvalitāte pārliecinoši saglabājās vai uzlabojās.

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie fizioloģiska pH TMZ vispirms hidrolizējas spontāni līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il) imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-amino-imidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas zināms kā starpprodukts purīna un nukleīnskābju biosintēzē, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC, MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23 %. *In vivo* MTIK $t_{1/2}$ bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Atklāta, divvirzienu krustota perorāli un intravenozi ievadīta TMZ farmakokinētikas bioekvivalences pētījumā pacientiem ar galvenokārt ļaundabīgiem CNS jaunveidojumiem ir konstatēts, ka 90 minūtes ilgas infūzijas veidā ievadīts Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai pēc 150 mg/m² lielas devas ievades attiecībā uz TMZ un MTIC C_{max} un AUC ir bioekvivalents Temodal cietajām kapsulām. Pēc 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas vidējās TMZ un MTIC C_{max} vērtības bija attiecīgi 7,4 µg/ml un 320 ng/ml. Vidējās TMZ un MTIC AUC(0 → ∞) vērtības bija attiecīgi 25 µg•h/ml un 1 004 ng•h/ml.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Intravenozi ievadāmā zāļu forma gan trušiem, gan žurkām injekcijas vietā izraisīja lokālu kairinājumu. Kairinājums bija pārejošs un nebija saistīts ar ilgstošiem audu bojājumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Treonīns
Polisorbāts-80
Nātrija citrāts (pH korekcijai)
Koncentrēta sālsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 4 gadi

Atšķaidīts šķīdums:

Pēc preparāta izšķīdināšanas tas ir ķīmiski un fizikāli stabils 14 stundas 25°C temperatūrā, ieskaitot arī infūzijai nepieciešamo laiku.

No mikrobioloģijas viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Ja vien šķīdināšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laikam 2 - 8° C temperatūrā parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Atšķaidītu medicīnas produkta uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi I klases stikla flakoni, noslēgti ar brombutilgumijas aizbāžņiem un alumīnija pārklājumu ar noņemamiem persiku krāsas vāciņiem. Katrs flakons satur 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml ir pieejams iepakojumā ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Strādājot ar Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai, ir jāievēro piesardzība. Jāvalkā cimdi un ir nepieciešama aseptiska sagatavošana. Ja Temodal 2,5 mg/ml nonāk saskarē ar ādu vai gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Katrs flakons jāizšķīdina 41 ml sterila ūdens injekcijām. Iegūtais šķīdums satur 2,5 mg/ml TMZ. Flakoni ar vieglām aplveida kustībām jāsaskalo un tos nav atļauts kratīt. Šķīdums ir jāpārbauda un nevienu flakonu, kurā ir redzamas daļiņas, lietot nav atļauts. Lai iegūtu kopējo devu, no visiem flakoniem aseptiski paņem līdz 40 ml un ievada tukšā 250 ml tilpuma infūzijas maisā (PVH vai poliolefīna). Maisam pievieno sūkņa cauruli. Cauruli izskalo un noslēdz. Temodal 2,5 mg/ml ir jāievada 90 minūtes ilgas **tikai** intravenozas infūzijas veidā.

No Temodal pulvera pagatavoto 2,5 mg/ml infūziju šķīdumu var ievadīt caur to pašu i.v. sistēmu, caur kuru ievada 0,9 % nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Tas nav saderīgs ar dekstrozes šķīdumiem.

Sakarā ar to, ka papildus dati nav pieejami, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai caur to pašu intravenozai ievadei paredzēto sistēmu vienlaikus ievadīt citas zāles.

Zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/023

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 26. janvāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 17. decembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Beļģija

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 5 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 5 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/024 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/025 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 20 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 20 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/013 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/014 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 100 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 100 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/015 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/016 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 140 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 140 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/017 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/018 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 180 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 180 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/019 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/020 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA, KAS SATUR 5 VAI 20 CIETĀS TEMODAL 250 mg KAPSULAS IEPAKOTAS INDIVIDUĀLOS MAISIŅOS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 250 mg cietās kapsulas
temozolomidum

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

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas maisiņos
20 cietās kapsulas maisiņos

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/021 (5 cietās kapsulas)
EU/1/98/096/022 (20 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Temodal 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 5 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 5 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 20 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 20 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 100 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 100 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 140 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 140 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 180 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 180 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISIŅŠ, KAS SATUR 1 TEMODAL 250 mg CIETO KAPSULU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Temodal 250 mg kapsulas
temozolomidum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
temozolomidum

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

Katrs flakons satur 100 mg temozolomīda.
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīdums infūzijām satur 2,5 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts (E421), treonīns, polisorbāts-80, nātrija citrāts un koncentrēta sālsskābe pH korekcijai.
Sīkāku informāciju par nātriju un polisorbātu 80 lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons 100 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

Izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums ir jāizlieto 14 stundu laikā temperatūrā līdz 25°C, ieskaitot arī infūzijai nepieciešamo laiku.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/023

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
temozolomidum

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

Katrs flakons satur 100 mg temozolomīda.
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīdums infūzijām satur 2,5 mg.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), treonīns, polisorbāts-80, nātrija citrāts un sālsskābe.
Sīkāku informāciju par nātriju un polisorbātu 80 lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
100 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks
Izvairieties no saskares ar ādu, acīm, degunu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums ir jāizlieto 14 stundu laikā temperatūrā līdz 25°C, ieskaitot arī infūzijai nepieciešamo laiku.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/023

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Temodal 5 mg cietās kapsulas

Temodal 20 mg cietās kapsulas

Temodal 100 mg cietās kapsulas

Temodal 140 mg cietās kapsulas

Temodal 180 mg cietās kapsulas

Temodal 250 mg cietās kapsulas

temozolomidum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Temodal un kādam nolūkam tās lieto

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

Temodal lieto specifisku smadzeņu audzēju formu ārstēšanai:

- pieaugušajiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu. Temodal vispirms lieto vienlaicīgi ar staru terapiju (vienlaicīgās terapijas stadija) un pēc tam vienu pašu (monoterapijas stadija);
- bērniem no 3 gadu vecuma un pieaugušajiem ar ļaundabīgu gliomu, tādu kā multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocītu. Temodal lieto, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

2. Kas jāzina pirms Temodal lietošanas

Nelietojiet Temodal šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Temodal lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- jo Jūs rūpīgi jānovēro, vai neattīstās nopietna plaušu infekcijas forma, ko sauc par *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP). Ja diagnoze (multiformā glioblastoma) Jums ir noteikta pirmo reizi, Jums jālieto Temodal pēc 42 dienu shēmas kombinācijā ar staru terapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums parakstīs arī zāles, kas palīdzēs novērst šo nopietno pneimonijas formu (PCP);

- ja Jums kādreiz ir bijisusi vai pašlaik varētu būt B hepatīta infekcija, jo Temodal var izraisīt B hepatīta reaktivizēšanos, un tam dažkārt ir iespējams letāls iznākums. Uzsākot ārstēšanu, ārsts pacientam rūpīgi pārbaudīs šīs infekcijas pazīmes;
- ja Jums ir zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija), balto asins šūnu un trombocītu skaits vai ir asinsreces traucējumi pirms ārstēšanas, vai arī ja tie rodas ārstēšanas laikā. Jūsu ārsts var nolemt samazināt zāļu devu, pārtraukt, apturēt vai mainīt ārstēšanu. Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana. Dažos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Temodal. Lai ārstēšanas laikā novērotu Temodal iedarbību uz Jūsu asins šūnām, bieži tiks veiktas asins analīzes;
- jo Jums var būt neliels citu asins šūnu izmaiņu, tai skaitā leikozes, risks;
- ja Jums ir slikta dūša un/vai vemšana, kas ir ļoti bieža Temodal blakusparādība (skatīt 4. punktu”), ārsts Jums var izrakstīt zāles (pretvemšanas), kas palīdz novērst vemšanu; Ja pirms ārstēšanas vai tās laikā Jums bieži ir vemšana, tad jautāiet ārstam par labāko Temodal lietošanas laiku, līdz spējat izvairīties no vemšanas. Ja vemjat pēc devas lietošanas, otru devu tajā pašā dienā nelietojiet;
- ja Jums parādās drudzis vai infekcijas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- ja Jūsu vecums pārsniedz 70 gadus, Jūs esat vairāk pakļauts infekciju iespējamībai, zilumiem vai asiņošanai;
- ja Jums ir problēmas ar aknām vai nierēm, var būt nepieciešama Temodal devas pielāgošana.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, jo tās nav izpētītas. Pieejama ierobežota informācija par pacientiem vecākiem par 3 gadiem, kuri lietojuši Temodal.

Citas zāles un Temodal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas jādara tāpēc, ka grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot Temodal, izņemot gadījumos, ja to ir nozīmējis Jūsu ārsts.

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

Temodal terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Vīriešu fertilitāte

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Temodal satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Temodal satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Temodal

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

Devas un ārstēšanas ilgums

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

Pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

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

- vispirms ārstēšana kopā ar staru terapiju (vienlaicīgā stadija);
- turpmāk ārstēšana tikai ar Temodal (monoterapijas stadija).

Vienlaicīgās stadijas laikā ārsts uzsāks Jūsu ārstēšanu ar 75 mg/m² devu (parastā deva). Šo devu Jūs lietosiet katru dienu 42 dienas (līdz pat 49 dienām) kombinācijā ar staru terapiju. Vienlaicīgas stadijas laikā Temodal devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un no tā kā Jūs panesat zāles.

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

Tad Jūs uzsāksiet monoterapijas stadiju.

Monoterapijas stadijas laikā Temodal deva un veids kādā to lietosiet, atšķirsies. Ārsts izlems kādu devu Jums lietot. Būs 6 ārstēšanās periodi (cikli). Katrs cikls būs 28 dienu ilgs. Jauno Temodal devu Jūs sākumā lietosiet vienu pašu vienreiz dienā pirmās 5 dienas („lietošanas dienas”) katrā ciklā. Pirmā deva būs 150 mg/m². Tad sekos 23 dienas bez Temodal lietošanas. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

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

Pacienti ar audzējiem, kas atkārtojas vai progresē (laundabīga glioma, tāda kā multiformā glioblastoma vai anaplastiskā astrocitoma) un kuri saņem tikai Temodal.

Ārstēšanas cikls ar Temodal ir 28 dienas.

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

Ja Jūs iepriekš neesat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temodal deva Jums būs 200 mg/m² vienreiz dienā pirmās 5 dienas. Ja Jūs iepriekš esat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temodal deva Jums būs 150 mg/m² vienreiz dienā pirmās 5 dienas.

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

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

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

Kā lietot Temodal

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

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

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

Stiprums	Kapsulas apvalka krāsa
Temodal 5 mg cietās kapsulas	zaļa
Temodal 20 mg cietās kapsulas	dzeltena
Temodal 100 mg cietās kapsulas	rozā
Temodal 140 mg cietās kapsulas	zila
Temodal 180 mg cietās kapsulas	oranža
Temodal 250 mg cietās kapsulas	balta

Jums jāpārlicinās, ka Jūs pilnībā saprotat un atceraties sekojošo:

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

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

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

Ja esat lietojis Temodal vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk Temodal kapsulu nekā norādīts, sazinieties nekavējoties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Temodal

Lietojiet izlaisto devu cik ātri vien iespējams tās pašas dienas laikā. Ja ir pagājusi visa diena, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, ja vien ārsts to nav līcis.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Ārstēšana ar Temodal var izraisīt noteikta veida asins šūnu daudzuma samazināšanos. Tas var veicināt zilumu rašanos vai asiņošanu, anēmiju (samazināts sarkano asins šūnu skaits), drudzi un pazeminātu

pretestību pret infekcijām. Asins šūnu daudzuma samazinājums parasti ir pārejošs. Dažos gadījumos tas var būt ilgstošs un izraisīt ļoti smagu anēmijas formu (aplastisku anēmiju). Ārsts regulāri novēros, vai Jūsu asins analīzēs nav kādas izmaiņas un lems par īpašas ārstēšanas nepieciešamību. Dažos gadījumos Temodal deva Jums var tikt samazināta vai ārstēšana pārtraukta.

Tālāk ir norādītas citas ziņotās blakusparādības.

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

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

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

- infekcijas, mutes infekcijas;
- samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, limfopēnija, trombocitopēnija);
- alerģiska reakcija;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- atmiņas traucējumi, depresija, trauksme, apjukums, nespēja iemigt vai gulēt miegā;
- koordinācijas un līdzsvara traucējumi;
- koncentrēšanās grūtības, noskaņojuma vai modrības pārmaiņas, aizmāršība;
- reibonis, sajūtu traucējumi, tirpšanas sajūta, trīce, garšas sajūtas anomālijas;
- daļējs redzes zudums, redzes anomālijas, redzes dubultošanās, sāpes acīs;
- kurlums, zvanīšana ausīs, ausu sāpes;
- asiņu trombi plaušās vai kājās, augsts asinsspiediens;
- pneimonija, elpas trūkums, bronhīts, klepus, sinusu iekaisums;
- kuņģa vai vēdera sāpes, kuņģa darbības traucējumi vai grēmas, apgrūtināta rīšana;
- ādas sausums, nieze;
- muskuļu bojājumi, muskuļu vājums, muskuļu sāpes;
- locītavu sāpes, muguras sāpes;
- bieža urinēšana, urīna saturēšanas grūtības;
- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, sāpes, slikta pašsajūta, saaukstēšanās vai gripa;
- šķidruma aizture organismā, kāju tūska;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- radiācijas bojājums.

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

- smadzeņu infekcijas (herpētisks meningoencefalīts), kas var būt letālas;
- brūču infekcijas;
- jauna vai atkārtota citomegalovīrusu infekcija;
- B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivizēšanās;
- sekundāri audzēji, arī leikoze;
- samazināts asins šūnu skaits (pāncitopēnija, anēmija, leukopēnija);
- sarkani punktiņi zem ādas;
- bezcukura diabēts (simptomi ir biežāka urinēšana un slāpju sajūta), zems kālija līmenis asinīs;
- noskaņojuma svārstības, halucinācijas;
- daļēja paralīze, ožas sajūtas pārmaiņas;
- dzirdes traucējumi, vidusauss infekcija;
- sirdsklauves (sajūstama sirdsdarbība), karstuma viļņi;
- vēdera tūska, vēdera izejas kontroles grūtības, hemoroīdi, sausums mutē;
- hepatīts un aknu bojājumi (arī letāla aknu mazspēja), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis;
- pūslīši uz ķermeņa un mutē, ādas lobīšanās, izsitumi uz ādas, sāpīgs ādas apsārtums, ļoti izteikti izsitumi kopā ar ādas tūska (arī plauktu un pēdu tūska);
- paaugstināta jutība pret saules gaismu, nātrene, pastiprināta svīšana, ādas krāsas pārmaiņas;
- apgrūtināta urinēšana;

- maksts asiņošana, maksts kairinājums, mēnešreižu iztrūkums vai smagas mēnešreizes, sāpes krūtīs, impotence;
- drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģija;
- acu sausums.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Temodal

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

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Ja pamanāt izmaiņas kapsulu izskatā, informējiet par to farmaceitu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Temodal satur

Aktīvā viela ir temozolomīds.

Temodal 5 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 5 mg temozolomīda.

Temodal 20 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 20 mg temozolomīda.

Temodal 100 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 100 mg temozolomīda.

Temodal 140 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 140 mg temozolomīda.

Temodal 180 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 180 mg temozolomīda.

Temodal 250 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 250 mg temozolomīda.

Pārējās sastāvdaļas ir:

kapsulas sastāvs:

bezūdens laktoze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs cietes glikolāts, A tips, vīnskābe, stearīnskābe (skatīt 2. punktu "Temodal satur laktozi").

kapsulas apvalks:

Temodal 5 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), indigokarmīns (E 132).

Temodal 20 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Temodal 100 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts, sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Temodal 140 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts, indigokarmīns (E 132).

Temodal 180 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Temodal 250 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrijs laurilsulfāts.

apdrukas tinte:

šellaka, propilēnglikols (E 1520), attīrīts ūdens, amonija hidroksīds, kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E 172).

Temodal ārējais izskats un iepakojums

Temodal 5 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs zaļš vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "5 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Temodal 20 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs dzeltens vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "20 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Temodal 100 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs rozā vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "100 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Temodal 140 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs zils vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "140 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Temodal 180 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs oranžs vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "180 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Temodal 250 mg cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss un vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TEMODAL". Uz korpusa ir uzdruka "250 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

Kartona kastīte satur 5 vai 20 cietās kapsulas (kapsulas), kuras katra ir ievietota atsevišķā noslēgtā maisiņā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Beļģija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *temozolomidum*

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Temodal un kādam nolūkam tās lieto

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

Temodal lieto specifisku smadzeņu audzēju formu ārstēšanai:

- pieaugušajiem ar pirmreizēju multiformu glioblastomu. Temodal vispirms lieto vienlaicīgi ar staru terapiju (vienlaicīgās terapijas stadija) un pēc tam vienu pašu (monoterapijas stadija);
- bērniem no 3 gadu vecuma un pieaugušajiem ar ļaundabīgu gliomu, tādu kā multiformu glioblastomu vai anaplastisko astrocītomu. Temodal lieto, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

2. Kas jāzina pirms Temodal lietošanas

Nelietojiet Temodal šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Temodal lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- jo Jūs rūpīgi jānovēro, vai neattīstās nopietna plaušu infekcijas forma, ko sauc par *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP);
Ja diagnoze (multiformā glioblastoma) Jums ir noteikta pirmo reizi, Jums jālieto Temodal pēc 42 dienu shēmas kombinācijā ar staru terapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums parakstīs arī zāles, kas palīdzēs novērst šo nopietno pneimonijas formu (PCP);
- ja Jums kādreiz ir bijisusi vai pašlaik varētu būt B hepatīta infekcija, jo Temodal var izraisīt B hepatīta reaktivizēšanos, un tam dažkārt ir iespējams letāls iznākums. Uzsākot ārstēšanu, ārsts pacientam rūpīgi pārbaudīs attiecībā uz šīs infekcijas pazīmes;
- ja Jums ir zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija), balto asins šūnu un trombocītu skaits vai ir asinsreces traucējumi pirms ārstēšanas, vai arī ja tie rodas ārstēšanas laikā. Jūsu ārsts var nolemt samazināt zāļu devu, pārtraukt, apturēt vai mainīt ārstēšanu. Jums var būt nepieciešama cita

ārstēšana. Dažos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Temodal. Lai ārstēšanas laikā novērotu Temodal iedarbību uz Jūsu asins šūnām, bieži tiks veiktas asins analīzes;

- jo Jums var būt neliels citu asins šūnu izmaiņu, tai skaitā leikozes, risks;
- ja Jums ir slikta dūša un/vai vemšana, kas ir ļoti bieža Temodal blakusparādība (skatīt 4. punktu), ārsts Jums var izrakstīt zāles (pretvemšanas), kas palīdz novērst vemšanu;
- ja Jums parādās drudzis vai infekcijas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- ja Jūsu vecums pārsniedz 70 gadus, Jūs esat vairāk pakļauts infekciju iespējamībai, zilumiem vai asiņošanai;
- ja Jums ir problēmas ar aknām vai nierēm, var būt nepieciešama Temodal devas pielāgošana.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, jo tās nav izpētītas. Pieejama ierobežota informācija par pacientiem vecākiem par 3 gadiem, kuri lietojuši Temodal.

Citas zāles un Temodal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas jādara tāpēc, ka grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot Temodal, izņemot gadījumos, ja to ir nozīmējis Jūsu ārsts.

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

Temodal terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Vīriešu fertilitāte

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Temodal satur nātriju

Šīs zāles satur 55,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 2,8% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Temodal satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 3 mg polisorbāta 80 katrā ml atjaunotā šķīduma. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas. Polisorbāti var ietekmēt Jūsu sirdsdarbību un asinsriti (piemēram: neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība, vai zems asinsspiediens).

3. Kā lietot Temodal

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

Par Jums nepieciešamo Temodal devu ārsts lems, ņemot vērā Jūsu augumu (garumu un ķermeņa masu) un to, vai Jums ir atkārtots audzējs un vai Jūs jau kādreiz esat saņēmis ķīmijterapiju.

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

Pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

Ja diagnoze jums noteikta pirmo reizi, ārstēšana notiks divās stadijās:

- vispirms ārstēšana kopā ar staru terapiju (vienlaicīgā stadija);
- turpmāk ārstēšana tikai ar Temodal (monoterapijas stadija).

Vienlaicīgās stadijas laikā ārsts uzsāks Jūsu ārstēšanu ar 75 mg/m² devu (parastā deva). Šo devu Jūs lietosiet katru dienu 42 dienas (līdz pat 49 dienām) kombinācijā ar staru terapiju. Vienlaicīgās stadijas laikā Temodal devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt, pamatojoties uz Jūsu asins analīzes rezultātiem un no tā kā Jūs panesat zāles.

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

Tad Jūs uzsāksiet monoterapijas stadiju.

Monoterapijas stadijas laikā Temodal deva un veids kādā to lietosiet, atšķirsies. Ārsts izlems kādu devu Jums lietot.

Būs 6 ārstēšanās periodi (cikli). Katrs cikls būs 28 dienu ilgs.

Jauno Temodal devu Jūs sākmā lietosiet vienu pašu vienreiz dienā pirmās piecas dienas katrā ciklā. Pirmā deva būs 150 mg/m². Tad sekos 23 dienas bez Temodal lietošanas. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temodal vienreiz dienā piecas dienas, kurām sekos 23 dienas bez Temodal lietošanas.

Temodal devas lietošana var tikt pielāgota, izlaista vai tā lietošana vispār pārtraukta katrā ārstēšanas stadijas laikā pamatojoties uz Jūsu asinsanalīzēm un/vai kā Jūs panesat zāles.

Pacienti ar audzējiem, kas atkārtojas vai progresē (laundabīga glioma, tāda kā multiformā glioblastoma vai anaplastiskā astrocitoma) un kuri saņem tikai Temodal.

Ārstēšanas cikls ar Temodal ir 28 dienas.

Jūs lietosiet Temodal vienu pašu vienu reizi dienā pirmās piecas dienas. Dienas deva ir atkarīga no tā vai Jūs agrāk esat vai neesat saņēmis ķīmijterapiju.

Ja Jūs iepriekš neesat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temodal deva Jums būs 200 mg/m² vienreiz dienā pirmās piecas dienas. Ja Jūs iepriekš esat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temodal deva Jums būs 150 mg/m² vienreiz dienā pirmās piecas dienas.

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

Pēc 28. dienas sāksies nākošais cikls. Jūs atkal lietosiet Temodal vienu reizi dienā piecas dienas, pēc kurām 23 dienas Jūs Temodal nelietosiet.

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

Kā Temodal ir jālieto

Jūsu ārsts Temodal Jums ievadīs vēnā aptuveni 90 minūtes ilgas pilienu injekcijas (intravenozas infūzijas) veidā. Izņemot vēnu, citur ievadīt preparātu nav atļauts.

Ja esat lietojis Temodal vairāk nekā noteikts

Zāles Jums ievada veselības aprūpes speciālisti. Ir maz ticams, ka Jūs saņemsiet vairāk Temodal nekā noteikts. Tomēr šādā gadījumā ārsts vai medicīnas māsa Jums nodrošinās atbilstošu ārstēšanu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

Tālāk ir norādītas citas ziņotās blakusparādības.

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

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

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

- infekcijas, mutes infekcijas;
- samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, limfopēnija, trombocitopēnija);
- alerģiska reakcija;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- atmiņas traucējumi, depresija, trauksme, apjukums, nespēja iemigt vai gulēt miegā;
- koordinācijas un līdzsvara traucējumi;
- koncentrēšanās grūtības, noskaņojuma vai modrības pārmaiņas, aizmāršība;
- reibonis, sajūtu traucējumi, tirpšanas sajūta, trīce, garšas sajūtas anomālijas;
- daļējs redzes zudums, redzes anomālijas, redzes dubultošanās, sāpes acīs;
- kurlums, zvanīšana ausīs, ausu sāpes;
- asiņu trombi plaušās vai kājās, augsts asinsspiediens;
- pneimoniya, elpas trūkums, bronhīts, klepus, sinusu iekaisums;
- kuņģa vai vēdera sāpes, kuņģa darbības traucējumi vai grēmas, apgrūtināta rīšana;
- ādas sausums, nieze;
- muskuļu bojājumi, muskuļu vājums, muskuļu sāpes;
- locītavu sāpes, muguras sāpes;
- bieža urinēšana, urīna saturēšanas grūtības;
- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, sāpes, slikta pašsajūta, saaukstēšanās vai gripa;
- šķidruma aizture organismā, kāju tūska;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- radiācijas bojājums.

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

- smadzeņu infekcijas (herpētisks meningoencefalīts), kas var būt letālas;
- brūču infekcijas;
- jauna vai atkārtota citomegalovīrusu infekcija;
- B hepatīta vīrusa infekcijas reaktivizēšanās;

- sekundāri audzēji, arī leukoze;
- samazināts asins šūnu skaits (pāncitopēnija, anēmija, leukopēnija);
- sarkani punktiņi zem ādas;
- bezcukura diabēts (simptomi ir biežāka urinēšana un slāpju sajūta), zems kālija līmenis asinīs;
- noskaņojuma svārstības, halucinācijas;
- daļēja paralīze, ožas sajūtas pārmaiņas;
- dzirdes traucējumi, vidusauss infekcija;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība), karstuma viļņi;
- vēdera tūska, vēdera izejas kontroles grūtības, hemoroīdi, sausums mutē;
- hepatīts un aknu bojājumi (arī letāla aknu mazspēja), holestāze, paaugstināts bilirubīna līmenis;
- pūslīši uz ķermeņa un mutē, ādas lobīšanās, izsitumi uz ādas, sāpīgs ādas apsārtums, ļoti izteikti izsitumi kopā ar ādas tūska (arī plaukstu un pēdu tūska);
- paaugstināta jutība pret saules gaismu, nātrene, pastiprināta svīšana, ādas krāsas pārmaiņas;
- apgrūtināta urinēšana;
- maksts asiņošana, maksts kairinājums, mēnešreizu izrūkums vai smagas mēnešreizes, sāpes krūtīs, impotence;
- drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģija;
- acu sausums.

Temodal pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Papildus iepriekšminētajām blakusparādībām pēc tam, kad ir lietots Temodal pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, ir iespējamās sāpes, kairinājums, nieze un karstuma sajūta, kā arī tūska, apsarkums vai zilums (hematoma) injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Temodal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Kad zāles ir pagatavotas infūzijas veikšanai (izšķīdinātas), šķīdumu var uzglabāt istabas temperatūrā (25 °C) līdz 14 stundām, ieskaitot arī infūzijai nepieciešamo laiku.

Izšķīdināto šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir redzamas sīkas daļiņas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Temodal satur

Aktīvā viela ir temozolomīds. Katrs flakons satur 100 mg temozolomīda. Pēc atšķaidīšanas katrs ml šķīduma infūzijām satur 2,5 mg temozolomīda.

Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), treonīns, polisorbāts-80, nātrija citrāts (pH korekcijai) un koncentrēta sālsskābe (pH korekcijai) (skatīt 2. punktu).

Temodal ārējais izskats un iepakojums

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai ir baltā krāsā. Temodal ir pieejams stikla flakonos, kas noslēgti ar butilgumijas aizbāžņiem un alumīnija pārklājumu, un ar noņemamiem vāciņiem. Katrs iepakojums satur 1 flakonu ar 100 mg temozolomīda.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Beļģija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: + 40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

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

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Strādājot ar Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai, ir jāievēro piesardzība. Jāvalkā cimdi un ir nepieciešama aseptiska sagatavošana. Ja Temodal 2,5 mg/ml nonāk saskarē ar ādu vai gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Katrs flakons jāizšķīdina 41 ml sterila injekciju ūdens. Iegūtais šķīdums saturēs 2,5 mg/ml TMZ. Flakoni ar vieglām aplveida kustībām jāsaskalo un tos nav atļauts kratīt. Šķīdums ir jāpārbauda un nevienam flakonam, kurā ir redzamas daļiņas, lietot nav atļauts. Atšķaidītais preparāts ir jāizlieto 14 stundu laikā, ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku.

Lai iegūtu kopējo devu no visiem flakoniem aseptiski paņem līdz 40 ml un ievada tukšā 250 ml tilpuma infūzijas maisā (PVH vai poliolefīna). Maisam pievieno sūkņa cauruli. Cauruli izskalo un tad noslēdz. Temodal 2,5 mg/ml ir jāievada 90 minūtes ilgas **tikai** intravenozas infūzijas veidā.

No Temodal pulvera pagatavoto 2,5 mg/ml infūziju šķīdumu var ievadīt caur to pašu i.v. sistēmu, caur kuru ievada 0,9 % nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Tas nav saderīgs ar dekstrozes šķīdumiem.

Sakarā ar to, ka papildus dati nav pieejami, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai caur to pašu intravenozai ievadei paredzēto sistēmu vienlaikus ievadīt citas zāles.

Zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.