

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 168 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, zaļš vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "5".

Katra kapsula ir apmēram 15,8 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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 anaplāstisko astrocitomu, ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvēža terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

1. tabula. TMZ devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgās staru un TMZterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^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 $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 2. pakāpe	VTK 3. vai 4. pakāpe
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā 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 nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^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
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

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

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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 reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigusies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

Hepatotoksicitāte

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

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ, var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisīto zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu devas 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

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda

spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrīla 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
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, emociju labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes

Bieži:	ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, ^d parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi, ^e redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	kurlums, ^f vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	elpošanas mazspēja, [†] intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	stomatīts, sāpes vēderā, ^h dispepsija, disfāģija
Retāk:	vēdera pūšanās, izkārnījumu nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, mutes sausums
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts, holestāze, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	izsitumi, alopēcija
Bieži:	eritēma, ādas sausums, nieze
Retāk:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, angioneirotiska tūska, multiformā eritēma, eritrodermija, ādas lobīšanās, fotosensibilizācijas reakcijas, nātrene, eksantēma, dermatīts, pastiprināta svīšana, ādas pigmentācijas anomālijas
Nav zināmi:	zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	disūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	nespēks
Bieži:	drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska ⁱ
Retāk:	stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
Izmeklējumi	
Bieži:	aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, ^j ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži:	radiācijas trauma ^k

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

^d Arī neiropātija, perifēra neiropātija, 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

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19% un 17% pacientu, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu. Tas bija iemesls hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8% un 4% gadījumu. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo zemāko rādītāju 21. un 28. dienā) un ātri izzuda — parasti 1–2 nedēļu laikā.

Kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes nenovēroja. Trombocitopēnijas gadījumā var paaugstināties asiņošanas risks, neitropēnijas vai leukopēnijas gadījumā var paaugstināties inficēšanās risks.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m² (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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: L01AX03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

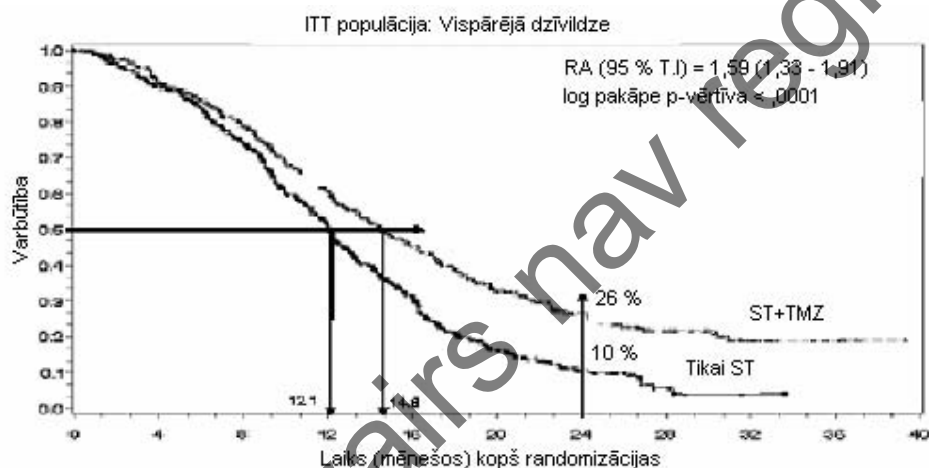
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai – 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez

slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01$ – $0,03$).

Recidivējoša anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru, prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocīomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT) $n=162$. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocīomu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā. Attiecībā pret 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 ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 7 dienas pēc ¹⁴C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkarnījumiem izdalījās vidēji 0,8% ¹⁴C, kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Izkliede

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

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas analizē atklāja, 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā piena dziedzeru karcinomas, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

A tipa nātrija cietes glikolāts
Vīnskābe
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns
Titāna dioksīds (E 171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Indigo karmīns (E132)
Ūdens

Uzdrukātais tinte:

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Pacina

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.
Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.
Kastītē ir viena pudele.

Pacina

Poliestera/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.
Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.
Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 14,6 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, dzeltens vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "20".

Katra kapsula ir apmēram 11,4 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvēža terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

1. tabula. TMZ devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgās staru un TMZ terapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^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 $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 2. pakāpe	VTK 3. vai 4. pakāpe
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četrās nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts lietošanai vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā 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 nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^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
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m^2) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtos tāda pati 3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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 reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigusies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

Hepatotoksicitāte

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

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisīto zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu devas 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

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda

spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrīla 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
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, emociju labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes

Bieži:	ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, ^d parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi, ^e redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	kurlums, ^f vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	elpošanas mazspēja, [†] intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	stomatīts, sāpes vēderā, ^h dispepsija, disfāģija
Retāk:	vēdera pūšanās, izkārnījumu nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, mutes sausums
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts, holestāze, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	izsitumi, alopēcija
Bieži:	eritēma, ādas sausums, nieze
Retāk:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, angioneirotiska tūska, multiformā eritēma, eritrodermija, ādas lobīšanās, fotosensibilizācijas reakcijas, nātrene, eksantēma, dermatīts, pastiprināta svīšana, ādas pigmentācijas anomālijas
Nav zināmi:	zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	miopātija, muskuļu vājums, locītavu sāpes, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	bieža urinēšana, urīna nesaturēšana
Retāk:	disūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	maksts asiņošana, menorāģija, amenoreja, vaginīts, krūšu sāpes, impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	nespēks
Bieži:	drudzis, gripai līdzīgi simptomi, astēnija, savārgums, sāpes, tūska, perifēra tūska ⁱ
Retāk:	stāvokļa pasliktināšanās, drebuļi, sejas tūska, mēles krāsas pārmaiņas, slāpes, zobu patoloģijas
Izmeklējumi	
Bieži:	aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, ^j ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
Retāk:	paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži:	radiācijas trauma ^k

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

^d Arī neiropātija, perifēra neiropātija, 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

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19% un 17% pacientu, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu. Tas bija iemesls hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8% un 4% gadījumu. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo zemāko rādītāju 21. un 28. dienā) un ātri izzuda — parasti 1–2 nedēļu laikā. Kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes nenovēroja. Trombocitopēnijas gadījumā var

paaugstināties asiņošanas risks, neitropēnijas vai leikopēnijas gadījumā var paaugstināties inficēšanās risks.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leikocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m² (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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 uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi – citi alkilējošie līdzekļi, ATK kods: L01AX03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

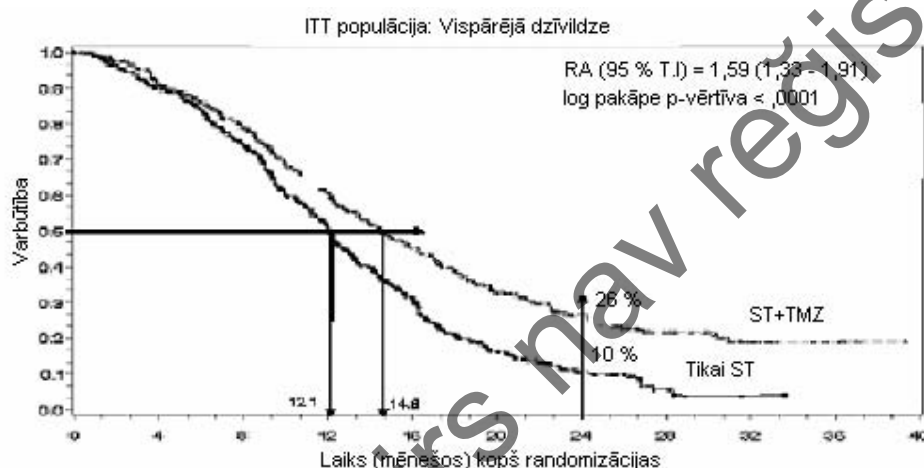
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai, kopā 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



1. attēls. Kaplaņa-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša laundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01–0,03$).

Recidivējoša anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru, prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocitas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT) $n=162$. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā. Attiecībā pret 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 ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 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 (10–20%), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar vielām, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

PET pētījumi ar cilvēkiem un preklīniskie dati liecina, ka TMZ ātri šķērso hematoencefālisko barjeru un ir nosakāms cerebrospinalajā šķidrumā (CSS). Nokļūšanu cerebrospinalajā šķidrumā apstiprināja

vienam pacientam; zāļu daudzums cerebrospinālajā šķidrumā, ņemot vērā TMZ AUC, bija aptuveni 30% no līmeņa plazmā, kas atbilst ar dzīvniekiem iegūtiem datiem.

Eliminācija

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

Koncentrācija plazmā paaugstinās atkarībā no devas. Plazmas klīrenss, izkļiedes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas analizē atklāja, 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes degenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes degenerāciju. Tā kā tīklenes degenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā piena dziedzeru karcinomas, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

A tipa nātrija cietes glikolāts

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Ūdens

Uzdrukātais tinte:

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.

Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.

Kastītē ir viena pudele.

Paciņa

Poliestera/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.

Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.

Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 73 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, rozā vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "100".

Katra kapsula ir apmēram 15,8 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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 anaplāstisko astrocitomu, ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvēmšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

<i>devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgās staru un TMZ terapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$\geq 0,5$ un $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocītu skaits	≥ 10 un $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 2. pakāpe	VTK 3. vai 4. pakāpe
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts lietošanai vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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 ($\text{mg/m}^2/\text{dienā}$)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Deva 1. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtojas tāda pati 3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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 reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigusies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

Hepatotoksicitāte

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

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ, var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisīto zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu devas 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

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas slikta dūša 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrila 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:	bez cukura diabēts

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, emociju labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes
Bieži:	ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, ^d parastēzija, 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:	palpītācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	elpošanas mazspēja, [†] intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	stomatīts, sāpes vēderā, ^h dispepsija, disfāģija
Retāk:	vēdera pūšanās, izkārnījumu nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, mutes sausums
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts, holestāze, hiperbilirubinēmija

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

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu vecumā no 3 līdz 18, 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m^2 (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot $10\,000 \text{ mg}$ devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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 ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltiazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

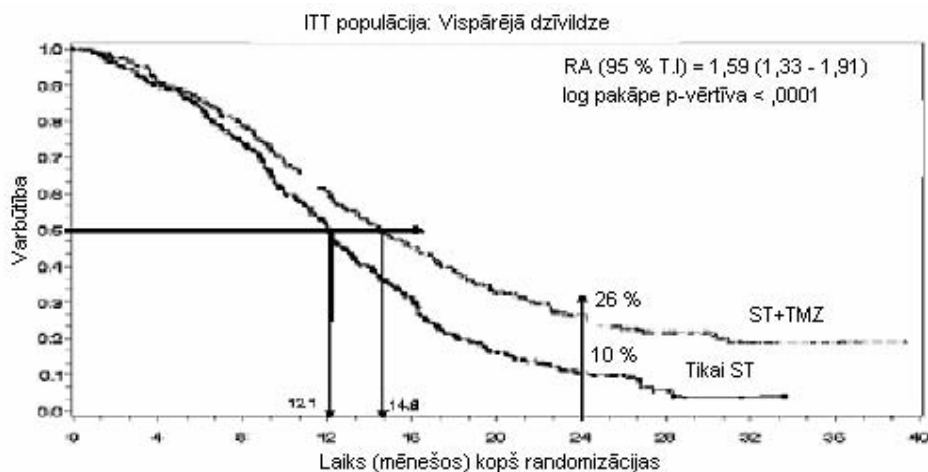
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai, kopā 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



4. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša laundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielām). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01–0,03$).

Recidivējoša 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%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT)

n=162. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā. Attiecībā pret 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 ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 7 dienas pēc ¹⁴C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārņījumiem izdalījās vidēji 0,8% ¹⁴C, kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Izkliede

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

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

Eliminācija

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

Koncentrācija plazmā paaugstinās atkarībā no devas. Plazmas klīrenss, izklijes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas analīzē atklāja, 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā 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 zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

A tipa nātrija cietes glikolāts

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Ūdens

Uzdrukas finte:

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.

Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.

Kastītē ir viena pudele.

Paciņa

Poliesterā/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.

Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.

Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

EU/1/10/617/029

EU/1/10/617/030

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 102,2 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, caurspīdīgs zils vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "140".

Katra kapsula ir apmēram 19,3 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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 anaplāstisko astrocitomu, ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

<i>1. tabula. TMZ devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgas staru un TMZ terapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^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 $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 2. pakāpe	VTK 3. vai 4. pakāpe
Toksicitāte	TMZ devas atlikšana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts lietošanai vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā 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 nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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 ($\text{mg/m}^2/\text{dienā}$)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Deva 1. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtojas tāda pati 3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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 reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigusies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

Hepatotoksicitāte

Ir saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tai 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, tai skaitā iespējamā letālā aknu mazspēja. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāpārbauda pēc katra ārstēšanas cikla. Ārstam jāizvērtē ieguvums/risks attiecībā uz terapijas turpināšanu pacientiem ar nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisīto zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprīma, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā cikla deva jāsamazina par vienu devas 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

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīva kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrila neutropēnija, neutropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija, anēmija
Retāk:	ilgstoša pancitopēnija, aplastiska anēmija, [†] pancitopēnija, petēhijas
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	alerģiskas reakcijas
Retāk:	anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Kušinga sindromam līdzīgi simptomi ^c
Retāk:	bez cukura diabēts

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

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

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocītomu vecumā no 3 līdz 18, 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m² (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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: L01AX03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltriāzenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

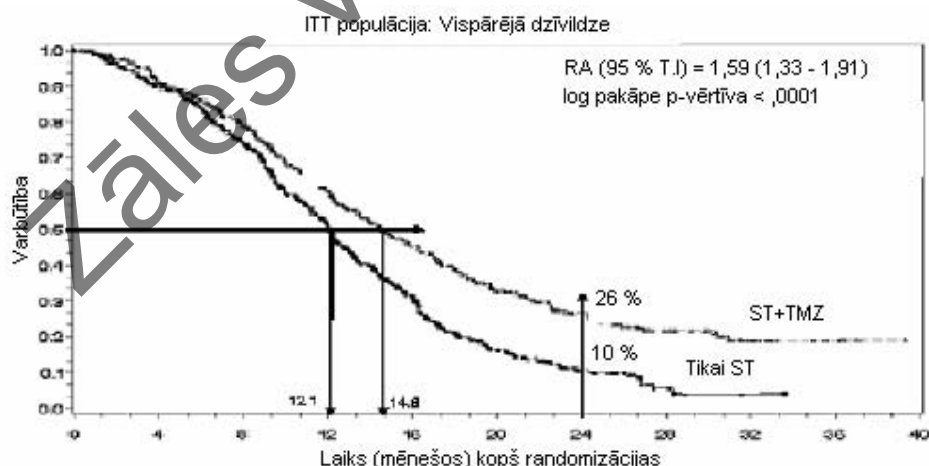
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti, kuriem bija paredzēta TMZ + ST, saņēma vienlaicīgi TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai, kopā 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša laundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01–0,03$).

Recidivējoša anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru, prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocītomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT) $n=162$. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocītomu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā.

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

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 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 (10–20%), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar vielām, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

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

Eliminācija

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

Koncentrācija plazmā paaugstinās atkarībā no devas. Plazmas klīrenss, izklijes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas analizē atklāja, 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā 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 zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

A tipa nātrija cietes glikolāts

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Indigo karmīns (E132)

Ūdens

Uzdrukātais tinte:

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.

Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.

Kastītē ir viena pudele.

Paciņa

Poliestera/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.

Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.

Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

EU/1/10/617/031

EU/1/10/617/032

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 131,4 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, sarkanbrūns vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "180".

Katra kapsula ir apmēram 19,3 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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 anaplāstisko astrocitolu, ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvēmšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

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

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts lietošanai vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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 ($\text{mg/m}^2/\text{dienā}$)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Deva 1. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtojas tāda pati 3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (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 ierobežota (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). TMZ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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 reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportūnistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigusies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

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, tai skaitā iespējamā letālā aknu mazspēja. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāpārbauda pēc katra ārstēšanas cikla. Ārstam jāizvērtē ieguvums/risks attiecībā uz terapijas turpināšanu pacientiem ar nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancytopeniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisīto zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu devas līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m², 150 mg/m² un 200 mg/m². Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m².

Pediatriskā populācija

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības var 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrila 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:	bez cukura diabēts
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, emociju labilitāte, halucinācijas, apātija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	krampji, hemiparēze, afāzija vai disfāzija, galvassāpes
Bieži:	ataksija, līdzsvara traucējumi, kognitīvās funkcijas traucējumi, koncentrēšanās traucējumi, apziņas traucējumi, reibonis, hipoestēzija, atmiņas traucējumi, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, ^d parestēzija, miegainība, runas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, trīce
Retāk:	epileptisks stāvoklis, hemiplēģija, ekstrapiramidāli traucējumi, parosmija, gaitas anomālijas, hiperestēzija, sajūtu traucējumi, koordinācijas traucējumi
Acu bojājumi	
Bieži:	hemianopija, redzes miglošanās, redzes traucējumi, ^e redzes lauka defekti, diplopija, acu sāpes
Retāk:	redzes asuma samazināšanās, acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	kūlums, ^f vertigo, troksnis ausīs, ausu sāpes ^g
Retāk:	dzirdes traucējumi, hiperakūzija, vidusauss iekaisums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	asiņošana, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija
Retāk:	smadzeņu asiņošana, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	pneimonija, dispnoja, sinusīts, bronhīts, klepus, augšējo elpceļu infekcijas
Retāk:	elpošanas mazspēja, [†] intersticiāls pneimonīts vai pneimonīts, plaušu fibroze, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	stomatīts, sāpes vēderā, ^h dispepsija, disfāģija
Retāk:	vēdera pūšanās, izkārnījumu nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemoroīdi, mutes sausums
Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	aknu mazspēja [†] , aknu bojājumi, hepatīts, holestāze, hiperbilirubinēmija

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

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19% un 17% pacientu, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu. Tas bija iemesls hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8% un 4% gadījumos. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo zemāko rādītāju 21. un 28. dienā) un ātri izzuda — parasti 1–2 nedēļu laikā. Kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes nenovēroja. Trombocitopēnijas gadījumā var paaugstināties asiņošanas risks, neitropēnijas vai leikopēnijas gadījumā var paaugstināties inficēšanās risks.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leikocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocītomu vecumā no 3 līdz 18, lietojot to vienreiz dienā 5 dienas ik pēc 28 dienām. Kaut gan dati ir ierobežoti, paredzams, ka bērniem būs tāda pati zāļu panesamība 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m² (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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, ATK kods: L01AX03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltiazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

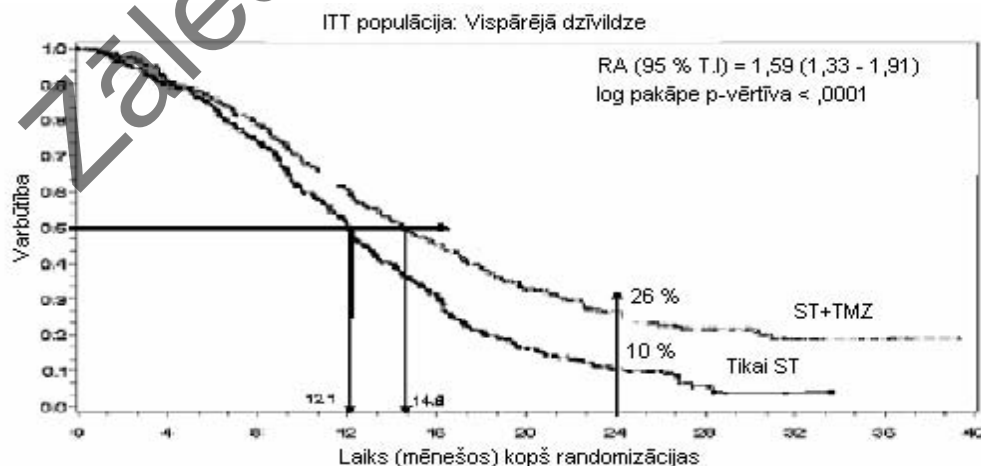
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai, kopā 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



1. attēls. Kaplaņa-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša laundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01–0,03$).

Recidivējoša anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocīomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT) $n=162$. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocītomu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK

citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā. Attiecībā pret TMZ AUC, MTK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4% un 23%. *In vivo* MTK t_{1/2} bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 7 dienas pēc ¹⁴C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārņījumiem izdalījās vidēji 0,8% ¹⁴C, kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Izkliede

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

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētiskās analīzē atklāja, ka TMZ plazmas klīrenss nav atkarīgs no vecuma, nieru darbības vai tabakas lietošanas. Atsevišķā farmakokinētiskās 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā piena dziedzeru karcinomas, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un

preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
A tipa nātrija cietes glikolāts
Vīnskābe
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns
Titāna dioksīds (E 171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Ūdens

Uzdrukas tinte:

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.
Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.
Kastītē ir viena pudele.

Paciņa

Poliestera/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.

Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.

Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 182,5 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietajām kapsulām ir balts korpuss, balts vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "250".

Katra kapsula ir apmēram 21,4 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temozolomide Sandoz ir paredzēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu 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 anaplāstisko astrocitomu, ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temozolomide Sandoz drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Temozolomide Sandoz lieto kombinācijā ar fokālo staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildu temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāze

TMZ lieto perorāli ar devu 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar fokālo staru terapiju (60 Gy, kas tiek nozīmēti 30 frakcijās). Devas samazināšana nav ieteicama, bet vienu reizi nedēļā ir jāizlemj par TMZ lietošanas atlikšanu vai pārtraukšanu, pamatojoties uz hematoloģiskajiem un nehematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām), ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

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

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaicīgās terapijas fāzē ir īslaicīgi jāpārtrauc vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un nehematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

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

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; VTK nehematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc TMZ + ST vienlaicīgās fāzes pabeigšanas TMZ tiek nozīmēts lietošanai vēl ne vairāk kā 6 monoterapijas ciklus. 1. cikla (monoterapijas) deva ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam ir 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja VTK nehematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākamajos ciklos. Palielinot devu, tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākamajā 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. ciklā
1	200	Deva 2.–6. ciklā, ja nav novērota toksicitāte

3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana par 1 devas līmeni ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
VTK nehematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	VTK 3. pakāpe	VTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmeņi ir uzskaitīti 2. tabulā

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²) un joprojām ir nepieņemama toksicitāte;
- pēc devas samazināšanas atkārtojas tāda pati 3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu).

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

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² vienreiz 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 vienreiz dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, ja nav hematoloģiskas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

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

Gados vecāki pacienti

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

Lietošanas veids

Temozolomide Sandoz cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselas, 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

Oportunistiskas infekcijas un infekciju reaktivācija

TMZ terapijas laikā ir novērotas oportunistiskas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija) un infekciju reaktivācija (piemēram, vīrushepatīts B, citomegalovīruss) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Herpesvīrusu meningoencefalīts

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

Pneumocystis jirovecii pneimonija

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

Lietojot TMZ pēc ilgstošas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas PCP. Ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem.

Vīrushepatīts B

Ir saņemti ziņojumi par vīrushepatīta B (HBV) izraisītu hepatīta reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir beigušies ar nāvi. Pirms terapijas sākšanas pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tostarp pacientiem ar aktīvu slimību) ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem. Terapijas laikā pacienti ir jānovēro un atbilstoši jāārstē.

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, tai skaitā iespējamā letālā aknu mazspēja. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāpārbauda pēc katra ārstēšanas cikla. Ārstam jāizvērtē ieguvums/risks attiecībā uz terapijas turpināšanu pacientiem ar nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

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

Pretvemšanas terapija

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

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

Pacienti ar recidivējošu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

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

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancytopeniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī aplastisko anēmiju izraisošu zāļu, tajā skaitā karbamazepīna, fenitoīna un sulfametoksazola/trimetoprima, vienlaicīga lietošana. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un vienu reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu devas līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m², 150 mg/m² un 200 mg/m². Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m².

Pediatriskā populācija

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

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadi)

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

Lietošana sievietēm

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

Lietošana vīriešiem

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

Laktoze

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 cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m² TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku ietekmi uz augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Temozolomide Sandoz nedrīkst lietot sievietes grūtniecības laikā. Ja jāapsver zāļu lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Vīriešu fertilitāte

TMZ var būt genotoksiska ietekme, tādēļ ar TMZ ārstētiem vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un viņi ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīnisko pētījumu pieredze

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

Pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu slikta dūša (43 % pacientu) un vemšana (36 % pacientu) parasti bija 1.–2. pakāpes (0.–5., vemšana ilga 24 stundas). Šīs parādības vai nu izzuda spontāni, vai arī bija viegli kontrolējamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Ļoti izteiktas 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 $< 1/100$); 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:	oportunistiskas infekcijas (arī PCP), sepse, [†] herpētisks meningoencefalīts, [†] CMV infekcija, CMV reaktivizēšanās, B hepatīta vīrusa infekcija, [†] herpes simplex, infekciju reaktivizēšanās, brūču infekcijas, gastroenterīts ^b
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Retāk:	mielodisplāzijas sindroms (MDS), sekundāri ļaundabīgi audzēji, arī mieloīda leikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	febrila neutropēnija, neutropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija, anēmija
Retāk:	ilgstoša pancitopēnija, aplastiska anēmija, [†] pancitopēnija, petēhijas
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	alerģiskas reakcijas
Retāk:	anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Kušinga sindromam līdzīgi simptomi ^c

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

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

^a Arī faringīts, nazofaringeāls faringīts un streptokoku izraisīts faringīts

^b Arī gastroenterīts un virāls gastroenterīts

^c Arī Kušinga sindromam līdzīgi simptomi un Kušinga sindroms

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

^e Arī redzes traucējumi un acu bojājumi

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

^g Arī ausu sāpes un ausu diskomforts

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

ⁱ Arī perifēra tūska

^j Arī paaugstināti aknu darbības analīžu rezultāti, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis

^k Arī radiācijas trauma un radiācijas izraisīta ādas trauma

[†] Arī letāli gadījumi.

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Recidivējoša vai progresējoša ļaundabīga glioma

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzei bija pieejami klīniskā pētījuma dati par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem un par mazāko trombocītu skaitu 110 sievietēm un 174 vīriešiem. Pirmajā terapijas ciklā sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem bija augstāki 4. pakāpes neitropēnijas rādītāji ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) — 12%, salīdzinot ar 5%, — un augstāki trombocitopēnijas rādītāji ($< 20 \times 10^9/l$) — 9%, salīdzinot ar 3%. Pirmajā terapijas ciklā 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8% sieviešu un 4% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8% sieviešu un 3% vīriešu. Pētījumā 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3% sieviešu un 0% vīriešu, bet 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1% sieviešu un 0% vīriešu.

Pediātriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocītomu vecumā no 3 līdz 18, 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 šādas devas: 500, 750, 1000 un 1250 mg/m² (kopējā 5 dienu deva cikla laikā). Devu ierobežojošā toksicitāte bija hematoloģiska, un to novēroja, lietojot jebkuru devu, bet tā ir sagaidāma daudz smagākā formā, lietojot lielākas devas. Pārsniedzot 10 000 mg devu (kopējā 5 dienu deva cikla laikā), vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu mazspēja un nāve. Ir arī ziņots par nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tai 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, ATK kods: L01AX03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos ķīmiski strauji tiek pārveidots par aktīvu monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Tiek uzskatīts, ka MTIK citotoksicitāte galvenokārt ir saistīta ar alkilēšanu guanīna O⁶ pozīcijā, papildu alkilēšanai notiekot arī N⁷ pozīcijā. Tiek uzskatīts, ka rezultātā radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

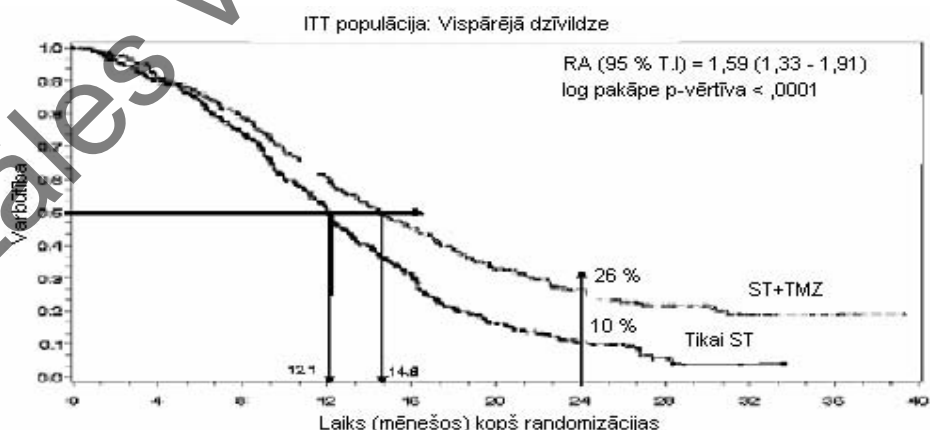
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmreizēji diagnosticēta multiformā glioblastoma

Kopumā 573 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām — TMZ + ST (n=287) vai tikai ST (n=286). Pacienti TMZ + ST grupā vienlaicīgi saņēma TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā, sākot no ST pirmās dienas līdz ST pēdējai dienai, kopā 42 dienas (ne vairāk kā 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150–200 mg/m²) 28 dienu cikla 1.–5. dienā, pavisam kopā līdz 6 cikliem, kas tika uzsākti 4 nedēļas pēc ST beigām. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. ST un kombinētās TMZ terapijas laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

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

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (RA 95% TI = 1,33–1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ grupai. Paredzamā 2 gadu vai ilgākas dzīvildzes varbūtība ir augstāka, saņemot ST + TMZ (26%, salīdzinot ar 10%). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar datiem, kas tika iegūti, pacientiem saņemot tikai ST (1. attēls).



1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līknes (terapijai paredzētai (ITT) populācijai)

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

Recidivējoša vai progresējoša laundabīga glioma

Dati par klīnisko efektivitāti pacientiem ar multiformo glioblastomu (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, pamatojas uz diviem klīniskajiem pētījumiem, kur TMZ tika lietots perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29% iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts TMZ pētījums salīdzinājumā ar prokarbazīnu kopumā 225 pacientiem (67% iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot to pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19%, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildes reakcija (ORR), nosakot to pēc MR izmeklēšanas, bija 8%.

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

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ grupā bija labāki nekā prokarbazīna grupā, 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 0,7–2,1 mēnesi ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01–0,03$).

Recidivējoša 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%. Vidējā PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildes reakcijas rādītājs, pamatojoties uz galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35% (13 CR un 43 PR) terapijai paredzētā populācijā (ITT) $n=162$. 43 pacientiem slimība bija stabila. 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. Histoloģiski piemērotajai populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Radioloģiski objektīvi apstiprinātas atbildes reakcijas sasniegšana vai stāvokļa bez slimības progresēšanas pazīmēm saglabāšana bija cieši saistīta ar dzīves kvalitātes saglabāšanos vai uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Perorāla TMZ lietošana tika pētīta bērniem (3–18 gadu vecumā) ar recidivējošu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai recidivējošu augsti diferencētu astrocitomu, lietojot TMZ katru dienu 5 dienas pēc kārtas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiska pH apstākļos TMZ spontāni hidrolizējas galvenokārt līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-aminoimidazola-4karboksamīdam (AIK), kas ir zināms kā purīna un nukleīnskābju biosintēzes starpprodukts, un līdz metilhidrazīnam, kas tiek uzskatīts par aktīvu alkilējošu savienojumu. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijā.

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

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir 0,5–1,5 stundas). 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 (10–20%), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar vielām, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

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

Eliminācija

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

Koncentrācija plazmā paaugstinās atkarībā no devas. Plazmas klīrenss, izklijes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

TMZ populācijas farmakokinētikas analizē atklāja, 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 1000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksicitātes pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksicitātes mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60–100% pārbaudīto žurku un suņu, tika novērota tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija letālo devu diapazonā, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, tiek uzskatīts, ka šis atklājums nav klīniski nozīmīgs.

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 samazināšanās ir jutīgs toksicitātes rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tai skaitā piena dziedzeru karcinomas, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji

attīstās 3 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifēro asins limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildes reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Bezūdens laktoze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

A tipa nātrija cietes glikolāts

Vīnskābe

Stearīnskābe

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Ūdens

Uzdrukātais tinte:

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele

3. klases dzintarkrāsas stikla pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar 5 vai 20 cietām kapsulām.

Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju.

Kastītē ir viena pudele.

Paciņa

Poliestera/alumīnija/polietilēna (PET/alu/PE) maisiņš.

Katrā maisiņā ir 1 cietā kapsula.

Iepakojumā pa 5 vai 20 cietajām kapsulām, kas atsevišķi iepakotas maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula tiek bojāta, jāizvairās no pulvera saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Temozolomide Sandoz nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, attiecīgā vieta nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS (PSUR)

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

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 atjauninātajos 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.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas
temozolomide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 cietās kapsulas
20 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 kapsulas
20 kapsulas

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 5 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 20 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 140 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 180 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PACIŅĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas
temozolomide

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

Katra cietā kapsula satur 250 mg temozolomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 1 cietā kapsula paciņā
20 x 1 cietā kapsula paciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**Citotoksisks**

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

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

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

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**

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

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**

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

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**

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

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**

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

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**

PACIŅAS ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsulas
temozolomide

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 kapsula

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas

temozolomide

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Temozolomide Sandoz un kādam nolūkam to lieto

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

Temozolomide Sandoz lieto specifisku smadzeņu audzēju formu ārstēšanai:

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

2. Kas Jums jāzina pirms Temozolomide Sandoz lietošanas

Nelietojiet Temozolomide Sandoz šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret temozolomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija uz dakarbazīnu (pretvēža zāles, ko dažkārt sauc par DTIC). Alerģiskas reakcijas pazīmes ir nieze, elpas trūkums vai sēkšana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;

- ja ir ievērojami samazināts noteikta veida asins šūnu daudzums (mielosupresija), piemēram, balto asins šūnu skaits un trombocītu skaits. Šim asins šūnām ir svarīga nozīme cīņā ar infekciju un asins recēšanas nodrošināšanā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu asinsainu, lai pārliecinātos, ka šo šūnu ir pietiekami daudz.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- jo Jūs rūpīgi jānovēro, vai nerodas nopietns plaušu infekcijas veids, ko sauc par *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP). Ja diagnoze (multiformā glioblastoma) Jums ir noteikta pirmo reizi, Jums jālieto Temozolomide Sandoz pēc 42 dienu shēmas kombinācijā ar staru terapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums parakstīs arī zāles, kas palīdzēs novērst šo nopietno pneimonijas veidu (PCP);
- ja jums kādreiz ir bijis vai pašlaik varētu būt vīrushepatīta B infekcija. Tas ir nepieciešams, jo temozolomīds var izraisīt hepatīta B atkārtotu aktivizēšanos, kas dažkārt var beigties letāli. Ārstam ir rūpīgi jāizmeklē pacienti, lai noteiktu šīs infekcijas pazīmes pirms terapijas sākšanas;
- ja Jums pirms ārstēšanas uzsākšanas ir mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), balto asins šūnu skaits un trombocītu skaits vai ir asinsreces traucējumi, vai šie simptomi rodas ārstēšanas laikā. Jūsu ārsts var nolemt samazināt zāļu devu. Smagos gadījumos ārsts var pārtraukt, apturēt vai mainīt Jūsu ārstēšanu. Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana. Dažos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Temozolomide Sandoz. Lai ārstēšanas laikā kontrolētu Temozolomide Sandoz blakusiedarbību uz Jūsu asins šūnām, bieži tiks veiktas asins analīzes;
- jo Jums var būt neliels citu asins šūnu izmaiņu, tai skaitā leikozes, risks;
- ja Jums ir slikta dūša un/vai vemšana, kas ir ļoti bieža Temozolomide Sandoz blakusparādība (skatīt 4. punktu), ārsts Jums var parakstīt zāles (pretvemšanas līdzekļus), kas palīdz novērst vemšanu. Ja pirms ārstēšanas vai tās laikā Jums bieži ir vemšana, jautājiet ārstam par labāko Temozolomide Sandoz lietošanas laiku, līdz vemšana tiek ierobežota. Ja vemjat pēc devas lietošanas, otru devu tajā pašā dienā nelietojiet.
- ja Jums parādās drudzis vai infekcijas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- ja esat vecāks par 70 gadiem. Jums var būt lielāka nosliece uz infekciju, zilumu rašanos vai asiņošanu;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Jūsu Temozolomide Sandoz devu var būt nepieciešams pielāgot.

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 Temozolomide Sandoz.

Citas zāles un Temozolomide Sandoz

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas jādara tāpēc, ka grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot Temozolomide Sandoz, ja vien ārsts to nav skaidri norādījis.

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

Temozolomide Sandoz terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Vīriešu fertilitāte

Temozolomide Sandoz var izraisīt neatgriezenisku neauglību. Vīriešiem jāizmanto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis, un viņi nedrīkst radīt bērnu vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ieteicams pirms ārstēšanas konsultēties par spermas konservēšanas iespējām.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Temozolomide Sandoz lietošanas laikā Jūs varat justies noguris vai miegains. Šādā gadījumā nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kā arī nepārvietojieties ar velosipēdu, kamēr neesat pārliecinājies, ka šīs zāles ietekmē Jūs (skatīt 4. punktu).

Temozolomide Sandoz satur laktozi un nātriju

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

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

3. Kā lietot Temozolomide Sandoz

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

Devas un ārstēšanas ilgums

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

Jums var nozīmēt citas zāles (pretvemšanas), kas jālieto pirms un/vai pēc Temozolomide Sandoz lietošanas, lai novērstu vai kontrolētu sliktu dūšu un vemšanu.

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

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

- vispirms ārstēšana kopā ar staru terapiju (vienlaicīgās terapijas fāze);
- turpmāk ārstēšana tikai ar Temozolomide Sandoz (monoterapijas fāze).

Vienlaicīgās terapijas fāzes laikā ārsta norādītā Temozolomide Sandoz sākumdeva būs 75 mg/m^2 . Šo devu Jūs lietosiet katru dienu 42 dienas (līdz 49 dienām) kombinācijā ar staru terapiju.

Temozolomide Sandoz devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem un no tā, kā Jūs panesat zāles vienlaicīgās terapijas fāzes laikā.

Kad būs pabeigta staru terapija, Jūs pārtrauksiet ārstēšanu uz 4 nedēļām, dodot Jūsu organismam iespēju atkopties.

Pēc tam Jūs uzsāksiet monoterapijas fāzi.

Monoterapijas fāzes laikā Temozolomide Sandoz deva un veids, kādā to lietosiet, atšķirsies.

Ārsts noteiks precīzu devu. Kopā var būt 6 ārstēšanās cikli. Katrs cikls ilgst 28 dienas. Sākumā Jūs lietosiet tikai jauno Temozolomide Sandoz devu vienreiz dienā pirmās 5 dienas (“lietošanas dienas”) katrā ciklā. Pirmā deva būs 150 mg/m^2 . Pēc tam 23 dienas Temozolomide Sandoz nebūs jālieto. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākamais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temozolomide Sandoz vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam 23 dienas Temozolomide Sandoz nebūs jālieto. Jebkurā ārstēšanas ciklā Temozolomide Sandoz devas lietošanu var izlaist vai pārtraukt atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem un no tā, kā Jūs panesat zāles katrā ārstēšanas ciklā.

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

Katrs ārstēšanas cikls ar Temozolomide Sandoz ilgst 28 dienas.

Sākmā Jūs lietosiet tikai jauno Temozolomide Sandoz devu vienreiz dienā pirmās 5 dienas. Jūsu dienas deva ir atkarīga no tā, vai Jūs agrāk esat vai neesat saņēmis ķīmijterapiju.

Ja Jūs iepriekš neesat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temozolomide Sandoz sākumdeva vienreiz dienā pirmās 5 dienas būs 200 mg/m². Ja Jūs iepriekš esat saņēmis ķīmijterapiju, pirmā Temozolomide Sandoz sākumdeva vienreiz dienā pirmās 5 dienas būs 150 mg/m².

Pēc tam 23 dienas nebūs jālieto Temozolomide Sandoz. Kopā tas būs 28 dienu ārstēšanas cikls.

Pēc 28. dienas sāksies nākamais cikls. Jūs atkal sāksiet lietot Temozolomide Sandoz vienreiz dienā 5 dienas, pēc tam 23 dienas Temozolomide Sandoz nebūs jālieto.

Pirms katra jauna ārstēšanas cikla Jums veiks asins analīzes, lai redzētu, vai nav jāpielāgo Temozolomide Sandoz deva. Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem ārsts var pielāgot Jūsu devu lielumu nākamajā ciklā.

Kā lietot Temozolomide Sandoz

Lietojiet Jums nozīmēto Temozolomide Sandoz devu vienreiz dienā, ieteicams, vienā dienas laikā katru dienu.

Lietojiet kapsulas tukšā dūšā; piemēram, vismaz vienu stundu pirms Jūs plānojat ēst brokastis. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Neatveriet, nesaspiediet vai nesakošļājiet 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 nozīmētās devas, iespējams, būs jālieto vairāk nekā viena kapsula, kur katrai kapsulai ir atšķirīgs stiprums (aktīvās vielas daudzums, mg). Kapsulas apvalka krāsa katram stiprumam ir atšķirīga (skatīt tabulu zemāk).

Deva	Kapsulas apvalka krāsa
Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas	zaļa
Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas	dzeltena
Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas	rozā
Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas	zila
Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas	sarkanbrūna
Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas	balta

Jums jāpārlicinās, ka Jūs pilnībā saprotat un atceraties šādu informāciju:

- cik daudz kapsulu Jums jālieto katrā lietošanas dienā. Lūdziet ārstam vai farmaceitam uzrakstīt to (arī krāsu);
- kuras dienas ir lietošanas dienas.

Uzsākot katru jaunu ciklu, Jums ar ārstu ir jāpārskata devas, jo tās var atšķirties no pēdējā cikla. Vienmēr lietojiet Temozolomide Sandoz tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Kļūdas šo zāļu lietošanā var izraisīt nopietnus veselības traucējumus.

Ja esat lietojis Temozolomide Sandoz vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Temozolomide Sandoz

Lietojiet izlaisto devu tajā pašā dienā, cik ātri vien iespējams. Ja nākamajā dienā esat pamanījis, ka esat aizmirsis lietot devu, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, ja vien to nav norādījis ārsts.

Ja jums ir papildu jautājumi, vaicāji 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, sēkšana vai citi elpošanas traucējumi;
- nekontrolējama asiņošana;
- krampji (konvulsijas);
- drudzis;
- drebuļi;
- smagas galvassāpes, kas nepāriet.

Ārstēšana ar Temozolomide Sandoz var izraisīt noteikta veida asins šūnu daudzuma samazināšanos. Tas var veicināt zilumu rašanos vai asiņošanu, anēmiju (sarkano asins šūnu trūkumu), drudzi un pazeminātu pretestību pret infekcijām. Asins šūnu daudzuma samazināšanās parasti ir pārejoša. Dažos gadījumos tā var būt ilgstoša un var 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 Jūsu Temozolomide Sandoz devu samazinās vai ārstēšanu pārtrauks.

Tālāk ir norādītas citas ziņotās blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

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

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

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

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Temozolomide Sandoz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vislabāk slēgtā skapī. Nejauši norijot zāles, bērniem var būt letālas sekas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kārbas pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudele

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Paciņa

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Ja pamanāt izmaiņas kapsulu izskatā, informējiet par to farmaceitu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Temozolomide Sandoz satur

- Aktīvā viela ir temozolomīds.

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 5 mg temozolomīda.

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 20 mg temozolomīda.

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 100 mg temozolomīda.

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 140 mg temozolomīda.

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 180 mg temozolomīda.

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 250 mg temozolomīda.

- Kapsulas citas sastāvdaļas

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), indigo karmīns (E132), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), indigo karmīns (E132), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.

- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas

- *Kapsulas saturs:* bezūdens laktoze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, A tipa nātrija cietes glikolāts, vīnskābe, stearīnskābe.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E 171), ūdens.
- *Uzdrukas tinte:* šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds.

Temozolomide Sandoz ārējais izskats un iepakojums

Pudele

Cietās kapsulas ir ievietotas dzintarkrāsas stikla pudelēs (3. klases) ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katrā pudelē ir 5 vai 20 cietās kapsulas. Pudeles satur maisiņu ar mitruma absorbētāju. Neizņemiet maisiņu ar mitruma absorbētāju no pudeles. Nenorijiet to.

Paciņa

Katra cietā kapsula ir atsevišķi iepakota maisiņā. Katrā kārbīnā ir 5 vai 20 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Temozolomide Sandoz 5 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, **zaļš vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "5".

Katra kapsula ir apmēram 15,8 mm gara.

Temozolomide Sandoz 20 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, **dzeltens vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "20".

Katra kapsula ir apmēram 11,4 mm gara.

Temozolomide Sandoz 100 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, **rozā vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "100".

Katra kapsula ir apmēram 15,8 mm gara.

Temozolomide Sandoz 140 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, caurspīdīgs **zils vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "140".

Katra kapsula ir apmēram 19,3 mm gara.

Temozolomide Sandoz 180 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, **sarkanbrūns vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "180".

Katra kapsula ir apmēram 19,3 mm gara.

Temozolomide Sandoz 250 mg cietās kapsulas

Cietām kapsulām ir balts korpuss, **balts vāciņš** un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "TMZ". Uz korpusa ir uzdruka "250".

Katra kapsula ir apmēram 21,4 mm gara.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Austrija

Ražotājs

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000

info.danmark@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemistr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Citi informācijas avoti

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