

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 168 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, zielone wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „5”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ ($\text{mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$)	Uwagi
1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

<i>Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku ($>70 \text{ lat}$) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temzolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu

leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochloroperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc

	wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki,

	zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchota w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchota skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów

	wątrobowych ^j , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w

pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolomidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

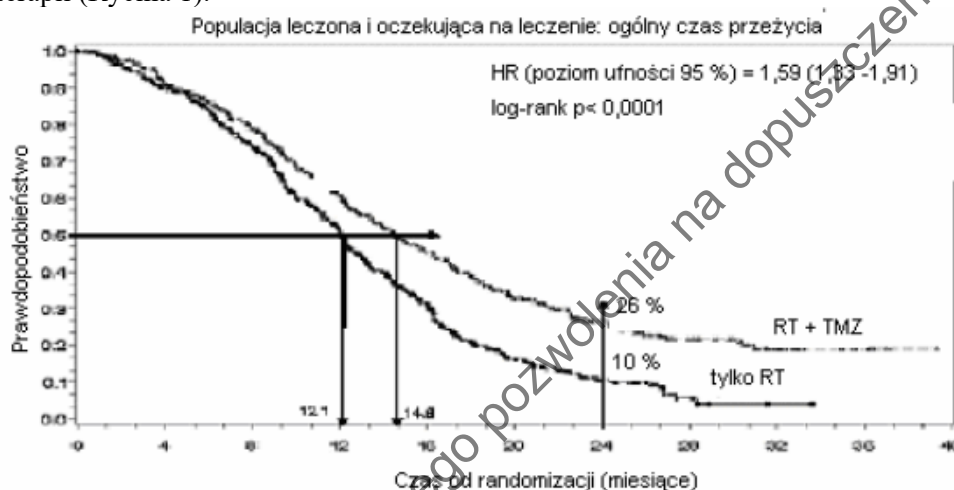
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolomid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego

do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-yl-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów. Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbronkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siateczki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rógowiak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsulki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsulki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).
Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 14,6 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, żółte wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „20”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 11,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ ($\text{mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$)	Uwagi
- 1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących

42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walooinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc.

wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomid HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyżeń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>
--

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej

Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erythrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk

	twarży, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^j , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbýt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą

częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolamid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O₆ z dodatkową alkilacją w pozycji N₇. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

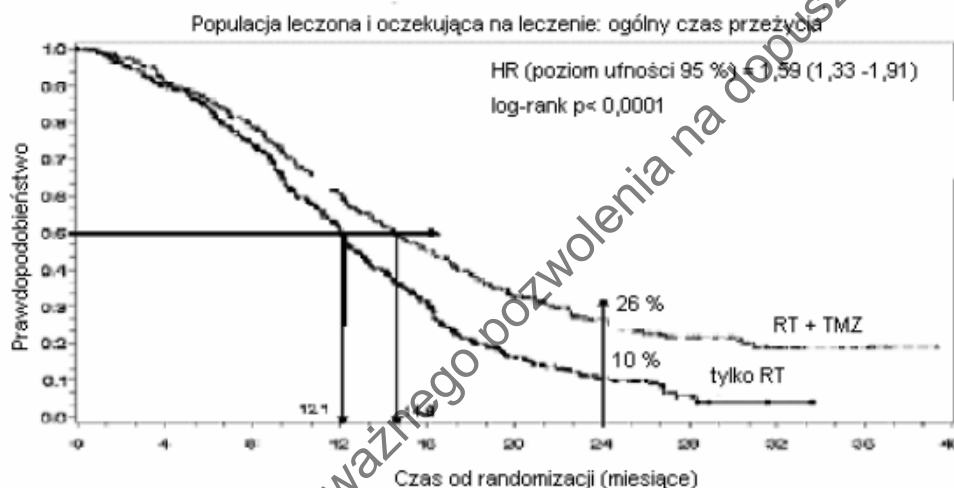
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolomid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak chłodziwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzieży

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-ylo-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów. Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siateczki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rógowak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnocomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsulki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsulki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).
Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 73 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, różowe wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „100”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc./dobę)	Uwagi
1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

<i>Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawany wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku ($>70 \text{ lat}$) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temzolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu

leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochloroperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperghlikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g

Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	

Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^l , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet

wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolamid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

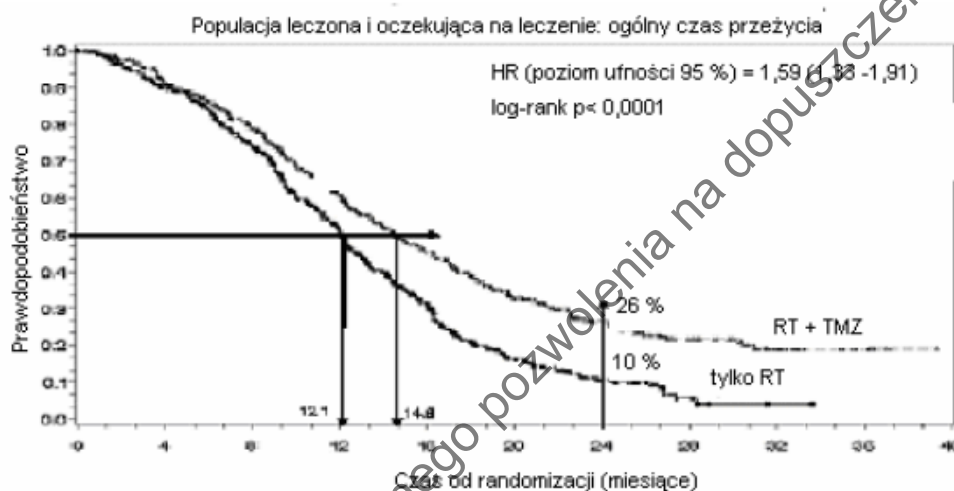
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolamidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolamid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego

do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-yl-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siateczki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rógowiak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnocomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsulki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsulki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172).
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).
Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 102,2 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, przezroczyste niebieskie wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „140”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc./dobę)	Uwagi
1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temzolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu

leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochloroperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperghlikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g

Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	

Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^l , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet

wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolomidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

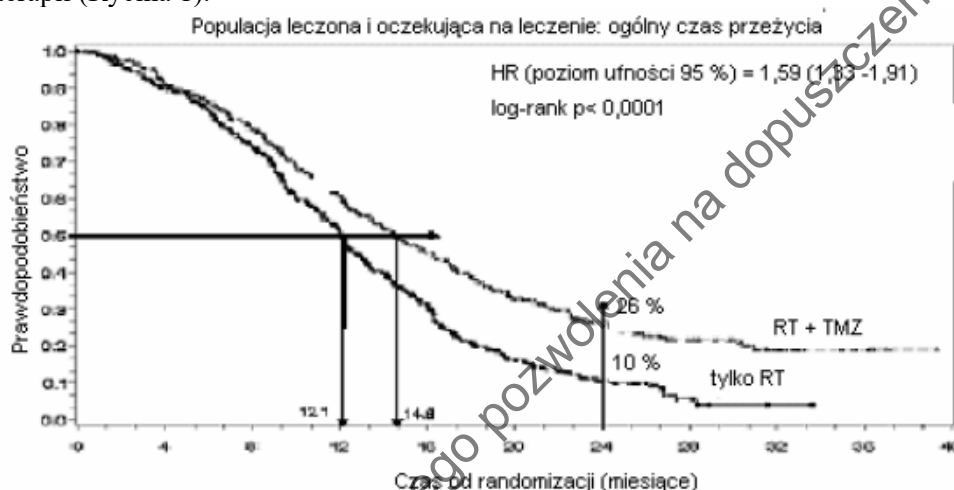
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolomid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego

do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejaki złośliwe wykazujące wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-yl-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siateczki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rógowiak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).
Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 131,4 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, czerwono-brązowe wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „180”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ ($\text{mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$)	Uwagi
1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku ($>70 \text{ lat}$) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temzolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu

leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperghlikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g

Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	

Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^l , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet

wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolamid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

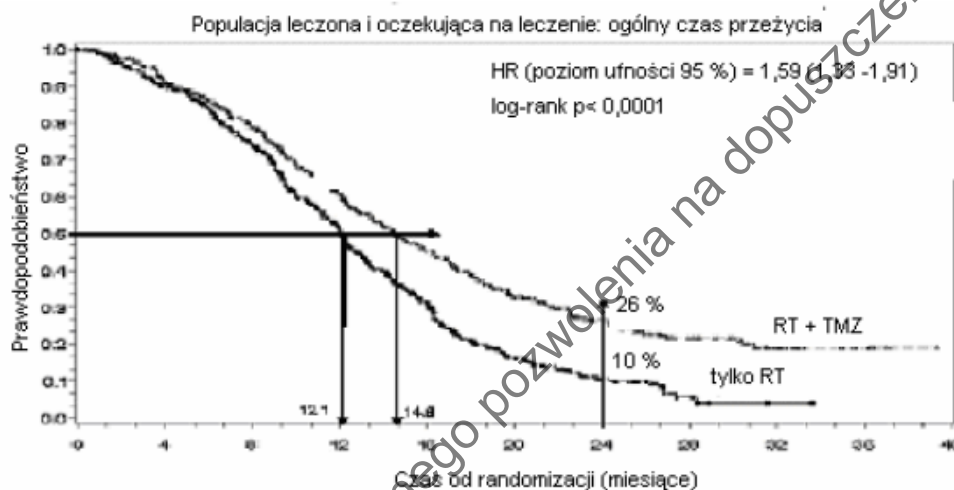
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolamidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolamid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego

do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-yl-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siateczki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rógowiak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnocomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsulki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsulki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).

Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.
Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 182,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułki twarde mają biały korpus, białe wieczko i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „250”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 21,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide HEXAL jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii,
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide HEXAL powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide HEXAL podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie

temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</i>		
Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Dozowy dawek temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc./dobę)	Uwagi
	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

<i>Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii</i>		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba neutrofilów	$<1,0 \times 10^9/l$	Patrz b
Liczba płytek	$<50 \times 10^9/l$	Patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku ($>70 \text{ lat}$) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Temozolomide HEXAL należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacja zakażeń

W trakcie leczenia TMZ stwierdzono występowanie zakażeń oportunistycznych (takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*) oraz reaktywację zakażeń (takich jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących steroidy. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Stwierdzono przypadki reaktywacji zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym śmiertelne. Zaleca się konsultację z ekspertami w dziedzinie chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (również pacjentów z aktywną chorobą). W trakcie leczenia pacjentów należy poddawać odpowiedniemu monitorowaniu i stosować odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu.

U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano również przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) podczas poprzednich cykli leczenia, mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Najmniejszą zalecaną dawką jest $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Temozolomide HEXAL nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walooinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Jednak ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby mógł wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc.

wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomid HEXAL u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyżeń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>
--

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej

Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk

	twarży, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^j , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbýt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą

częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zapamiętanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolamid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

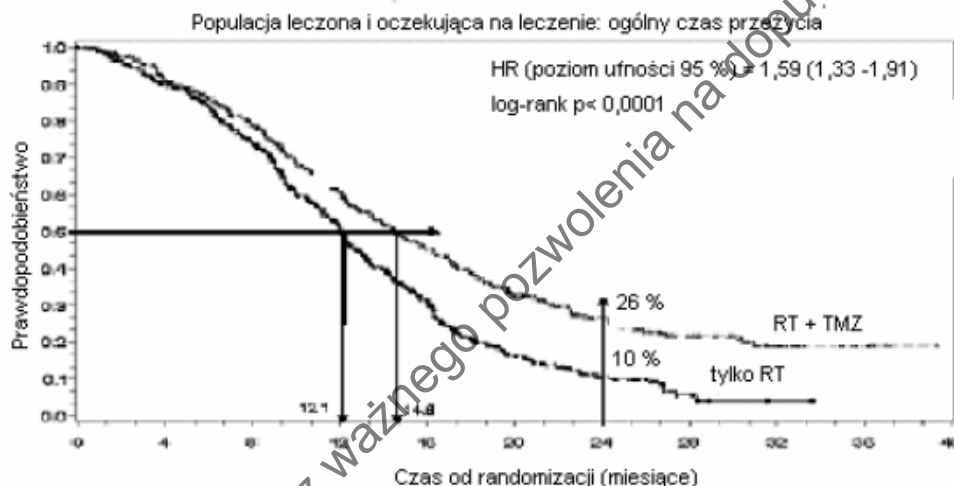
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolomid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W fazie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią oraz 62 spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33-1,91) z testem logarytmicznym rang p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1. Krzywe Kaplan-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak słośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%,

mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła co najmniej 80.

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do <70 lub zmniejszenie o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, $n=162$) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylo-1H-imidazo-4-karboxyamid (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazo-4-karboxyamid (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla TMZ jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalenie izotopu ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboxamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach, obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogiak kolczystokomórkowy skóry i gruczolak podstawnkomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.
W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć).

Saszetka

Saszetka z poliestru/Aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).

Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie po 5 lub 20 kapsułek twardych zapakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt produktu Temozolomide HEXAL ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/037

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/038

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/039

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/040

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/041

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – OZNACZONE
NIEBIESKIM KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 20 (4 opakowania po 5) kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/042

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM KWADRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/037 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM KWADRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/038 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM KWADRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/039 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE
20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM
KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/040 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM KWADRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/041 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**POŚREDNIE TEKTUROWE PUDEŁKO NA OPAKOWANIA ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE
20 (4 OPAKOWANIA PO 5) KAPSULEK TWARDYCH – NIEOZNACZONE NIEBIESKIM
KWADRATEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardech. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsulek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/042 20 (4 opakowania po 5) kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 x 1 kapsułka twarda w saszetce
20 x 1 kapsułka twarda w saszetce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połyknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Kapsułek nie należy otwierać, zgniatać lub żuć. Połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać jej kontaktu ze skórą, oczami lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki
temozolomid

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 kapsułka

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Temozolomide HEXAL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Temozolomide Hexal
3. Jak przyjmować lek Temozolomide HEXAL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide HEXAL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temozolomide Hexal i w jakim celu się go stosuje

Temozolomide Hexal zawiera substancję zwaną temozolomidem. Jest to lek przeciwnowotworowy.

Lek Temozolomide HEXAL jest stosowany w leczeniu szczególnych postaci guzów mózgu:

- u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Lek Temozolomide HEXAL jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia), a następnie jako jedyny lek (okres monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz u dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Lek Temozolomide HEXAL jest stosowany w leczeniu tych guzów, jeśli po standardowym leczeniu występuje ich ponowny wzrost lub nasilenie procesu chorobowego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Temozolomide Hexal

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide HEXAL

- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta wystąpiła w przeszłości reakcja na dakarbazynę (lek przeciwnowotworowy, czasami nazywany DTIC). Do objawów reakcji alergicznej należy swędzenie, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- Jeśli znacznie zmniejszona jest liczba niektórych komórek krwi (zahamowanie czynności szpiku kostnego), takich jak krwinki białe i płytki krwi. Komórki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażenia i prawidłowym krzepnięciu krwi. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zbada krew pacjenta, aby upewnić się, że liczba tych komórek jest wystarczająca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Temozolomide Hexal należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- ponieważ pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie rozwija się u niego ciężka postać zapalenia płuc (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – PCP). Jeśli u pacjenta rozpoznano po raz pierwszy glejaka wielopostaciowego, może otrzymywać lek Temozolomide HEXAL przez 42 dni w skojarzeniu z radioterapią. W takim przypadku lekarz zaleci również stosowanie leku, który pomoże zapobiec rozwojowi tego typu zapalenia płuc (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub istnieje prawdopodobieństwo występowania takiego zakażenia. Lek Temozolomide może spowodować ponowną aktywację zapalenia wątroby typu B, które w pewnych przypadkach może zakończyć się zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą dokładnie badani przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie jego trwania zmniejszona jest liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi lub występują zaburzenia krzepnięcia krwi. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku, a w cięższych przypadkach przerwać, zakończyć lub zmienić leczenie. Może być również konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide HEXAL. W czasie leczenia często będzie wykonywane badanie krwi w celu kontrolowania niepożądanego działania leku Temozolomide HEXAL na komórki krwi.
- gdyż istnieje niewielkie ryzyko innych zmian w komórkach krwi, w tym białaczki.
- w razie nudności i (lub) wymiotów, które są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi leku Temozolomide HEXAL (patrz punkt 4) lekarz może przepisać pacjentowi lek, który pomoże zapobiec wymiotom.
Jeśli pacjent często wymiotuje przed leczeniem lub w trakcie leczenia, należy poprosić lekarza o wskazanie najbardziej dogodnej pory przyjmowania leku Temozolomide HEXAL do czasu ustania wymiotów. Jeśli wymioty występują po zażyciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent ma ponad 70 lat. Może być bardziej podatny na zakażenia, powstawanie siniaków lub krwawienie.
- w przypadku zaburzeń czynności wątroby lub nerek. Może być konieczne dostosowanie dawki leku Temozolomide HEXAL.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania. Ilość danych o pacjentach w wieku powyżej 3 lat, którym podawano lek Temozolomide HEXAL, jest ograniczona.

Temozolomide Hexal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Temozolomide Hexal w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide HEXAL i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, **kobiety**, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Należy zakończyć karmienie piersią podczas leczenia lekiem Temozolomide HEXAL.

Plodność męska

Temozolomide Hexal może powodować trwałą niepłodność. Mężczyźni otrzymujący Temozolomide Hexal powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynić dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Temozolomide HEXAL może wywołać u pacjenta uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami i nie obsługiwać maszyn ani nie jeździć na rowerze do czasu poznania reakcji organizmu na działanie tego leku (patrz punkt 4).

Lek Temozolomide Hexal zawiera laktozę i sól

Temozolomide HEXAL zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Temozolomide Hexal

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie i czas trwania leczenia

Lekarz prowadzący określa odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku Temozolomide HEXAL. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy guz pojawił się ponownie i czy pacjent był wcześniej poddany chemioterapii.

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom lub je ograniczyć mogą być zalecone inne leki do stosowania przed i (lub) po przyjęciu leku Temozolomide HEXAL.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

U pacjentów nowo zdiagnozowanych leczenie będzie przebiegać w dwóch fazach:

- najpierw stosowanie leku razem z radioterapią (okres leczenia skojarzonego)
- następnie leczenie tylko lekiem Temozolomide HEXAL (okres monoterapii).

W okresie leczenia skojarzonego lekarz prowadzący rozpocznie podawanie leku Temozolomide Hexal w dawce 75 mg/m² pc (zwykle stosowana dawka). Lek w tej dawce pacjent przyjmuje codziennie przez 42 dni (do 49 dni) w skojarzeniu z radioterapią.

Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku Temozolomide HEXAL, opóźnieniu jego podawania lub przerwaniu leczenia.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu. Umożliwi to regenerację organizmu pacjenta.

Następnie, rozpocznie się okres monoterapii.

W okresie monoterapii, dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide HEXAL będą inne. Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Pacjent będzie przyjmował tylko Temozolomide HEXAL w nowej dawce przez pierwsze 5 dni każdego cyklu („dni stosowania leku”). Pierwsza dawka to 150 mg/m² pc. Po tym nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temozolomide HEXAL. To w sumie daje 28-dniowy cykl leczenia.

Po dniu 28. rozpoczyna się kolejny cykl. Pacjent ponownie będzie przyjmował lek raz na dobę przez pięć dni, po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temozolomide HEXAL. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, dawka leku Temozolomide HEXAL może być zmieniona lub stosowanie leku może zostać opóźnione bądź przerwane.

Pacjenci, u których występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego (glejak złośliwy, taki jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), przyjmujący jedynie lek Temozolomide HEXAL:

Cykl leczenia lekiem Temozolomide HEXAL obejmuje 28 dni. Lek stosuje się raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Dawka dobową zależy od tego czy uprzednio stosowano chemioterapię.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka leku Temozolomide HEXAL będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię pierwsza dawka leku Temozolomide HEXAL będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Następnie będzie 23-dniowa przerwa w podawaniu leku Temozolomide HEXAL. To daje razem 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się następny cykl. Pacjent ponownie przyjmuje lek Temozolomide HEXAL raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temozolomide HEXAL.

Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu lekarz zleci badanie krwi, aby ocenić, czy dawka leku Temozolomide HEXAL wymaga dostosowania. Zależnie od uzyskanych wyników lekarz może zmienić dawkę do przyjmowania w następnym cyklu.

Jak przyjmować lek Temozolomide HEXAL

Przepisaną dawkę leku Temozolomide HEXAL należy przyjmować raz na dobę, najlepiej każdego dnia o tej samej godzinie.

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed planowanym spożyciem śniadania. Kapsułkę(i) należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy ich otwierać, zgniatać ani żuć. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczami lub nosem. W razie przypadkowego nastąpi kontaktu leku z oczami lub nosem należy dokładnie przemyć wodą zanieczyszczone miejsca.

Zależnie od przepisanej dawki pacjent może przyjmować więcej niż jedną kapsułkę na raz, również o różnej mocy (czyli zawartości substancji czynnej wyrażonej w mg). Kolor wieczka kapsułki jest inny dla każdej mocy (patrz Tabela niżej).

Moc	Kolor wieczka
Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde	zielony
Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde	żółty
Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde	różowy
Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde	niebieski
Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde	brązowo-czerwony
Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde	biały

Pacjent musi być pewny, że w pełni rozumie i zapamiętał następujące informacje:

- ile kapsułek musi przyjąć każdego dnia stosowania leku. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o zapisanie tej informacji wraz z kolorem kapsułki.
- które dni są dniami stosowania leku.

Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ustalić z lekarzem dawkę, gdyż może być ona różna od dawki przyjmowanej w poprzednim cyklu.

Lek Temozolomide HEXAL należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Bardzo ważne jest, aby w razie wątpliwości skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Błędy w sposobie przyjmowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide HEXAL

W razie omyłkowego przyjęcia większej niż zalecana ilość kapsułek leku Temozolomide HEXAL należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarcią.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide HEXAL

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli lek nie został przyjęty w ciągu całego dnia, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi:

- ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwości) (pokrzywka, świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
- nieopanowane krwawienie,
- drgawki (konwulsje),
- gorączka,
- dreszcze,
- silny, nieprzemijający ból głowy.

Leczenie lekiem Temozolomide HEXAL może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. W wyniku tego u pacjenta może się zwiększyć ilość wybroczyn lub krwawień, wystąpić anemia (niedobór krwinek czerwonych), gorączka i zmniejszona odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zwykle krótkotrwałe. W niektórych przypadkach może być przedłużone i prowadzić do bardzo ciężkiej postaci anemii (niedokrwistości aplastycznej). Lekarz będzie systematycznie monitorował wszystkie zmiany we krwi i decydował, czy konieczne jest podjęcie

specjalnego leczenia. W niektórych przypadkach dawka leku Temozolomide HEXAL zostanie zmniejszona lub leczenie będzie przerwane.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- uczucie zmęczenia

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- zakażenia, zakażenia jamy ustnej, zakażenia ran
- zmniejszona liczba komórek krwi (neutropenia, trombocytopenia, limfopenia)
- reakcja alergiczna
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, splątanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
- zaburzenia koordynacji i równowagi
- trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapomnianie
- zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
- częściowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, suchość lub ból oczu
- głuchota, dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok
- ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
- sucha skóra, świąd
- uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
- ból stawów, ból pleców
- częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
- gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
- zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
- uszkodzenia promienne

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
- nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
- ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- nowotwory wtórne, w tym białaczka
- zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
- czerwone plamy pod skórą
- moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), niski poziom potasu we krwi
- zmienność nastroju, halucynacje
- częściowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
- zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego
- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, wykwity skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu

- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hexal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelki szczelnie zamknięte w celu ochrony przed wilgocią.

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu 3 z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Saszetki należy przechowywać w butelkach i nie należy ich połykać).

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Należy poinformować farmaceutę o jakichkolwiek zmianach w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Temozolomide HEXAL

- Substancją czynną leku jest temozolomid.

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka zawiera 20 mg temozolomidu.

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka zawiera 100 mg temozolomidu.

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 140 mg temozolomidu.

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsulki twarde

Każda kapsułka zawiera 180 mg temozolomidu.

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsulki twarde

Każda kapsułka zawiera 250 mg temozolomidu.

- Pozostałe składniki kapsułki to

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsulki twarde

- *Zawartość kapsułki:* laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
- *Otoczka kapsułki:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), woda.
- *Tusz do nadruku:* szelak, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Temozolomide HEXAL i co zawiera opakowanie

Butelka

Kapsułki twarde dostępne są w oranżowych szklanych butelkach (typu 3) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 5 lub 20 kapsułek. W butelkach znajdują się również saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Saszetki należy przechowywać w butelkach i nie należy ich połykać

Opakowanie zbiorcze (butelki)

Opakowanie zbiorcze zawierające 20 kapsułek twardych (4 opakowania po 5 kapsułek twardych w butelce ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. W butelkach znajdują się saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Saszetki należy przechowywać w butelkach i nie należy ich połykać).

Saszetka

Każda kapsułka twarda jest indywidualnie zapakowana w saszetkę. Każde opakowanie zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych (kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Temozolomide HEXAL 5 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, **zielone wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „5”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

Temozolomide HEXAL 20 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, **żółte wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „20”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 11,4 mm.

Temozolomide HEXAL 100 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, **różowe wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „100”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

Temozolomide HEXAL 140 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, przejrzyste **niebieskie wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „140”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19,3 mm.

Temozolomide HEXAL 180 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, **brązowo-czerwone wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „180”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19,3 mm.

Temozolomide HEXAL 250 mg kapsułki twarde

Kapsułki twarde mają biały korpus, **białe wieczko** i czarny nadruk. Na wieczku znajduje się napis „TMZ”, a na korpusie „250”.

Długość każdej kapsułki wynosi około 21,4 mm.

Podmiot odpowiedzialny

HEXAL AG

Industriestraße 25

D-83607 Holzkirchen

Niemcy

Wytwórca

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

D-39179 Barleben

Niemcy

Lek Pharmaceuticals d.d

Verovskova 57

SL-1526 Ljubljana
Słowenia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077

Ísland

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

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu