

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 30,97 mg laktozy.

20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 18,16 mg laktozy.

100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 90,801 mg laktozy.

140 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 127,121 mg laktozy.

180 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 163,441 mg laktozy.

250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 227,001 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem zielonym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „890”. Na części dolnej nadrukowano napis „5 mg” i dwa paski.

20 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem żółtym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „891”. Na części dolnej nadrukowano napis „20 mg” i dwa paski.

100 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem różowym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „892”. Na części dolnej nadrukowano napis „100 mg” i dwa paski.

140 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem niebieskim tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „929”. Na części dolnej nadrukowano napis „140 mg” i dwa paski.

180 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem czerwonym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „930”. Na części dolnej nadrukowano napis „180 mg” i dwa paski.

250 mg kapsułka twarda (kapsułki)

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem czarnym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „893”. Na części dolnej nadrukowano napis „250 mg” i dwa paski.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN 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, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomid SUN podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu 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 biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- 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 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.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i temozolomidem

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ 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 temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, 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, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² 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 mg/m² pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile 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 badania krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

Poziom dawki	Dawka temozolomidu (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 leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Patrz b
Liczba płytek	< 50 x 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: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli pacjenci 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 temozolomidem podaje się lek 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).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są 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 niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, 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. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy 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 i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub 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 spowodowane *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 wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów

z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać 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 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 może być wdrożone przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu. Bardzo wskazane jest aby były podane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolamidem 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 wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, 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 doświadczeń klinicznych w stosowaniu temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być 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

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-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 zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt leczniczy Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmieniało 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. Ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych 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 leczniczego Temozolomide SUN u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać 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 kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności 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 odchyłeń 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-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 mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły 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. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia

temozolomidem odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - $ANC < 0.5 \times 10^9/l$) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii ($< 20 \times 10^9/l$) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 4% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

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. Chociaż 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, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku 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: L01A X03.

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O₆ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N₇. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

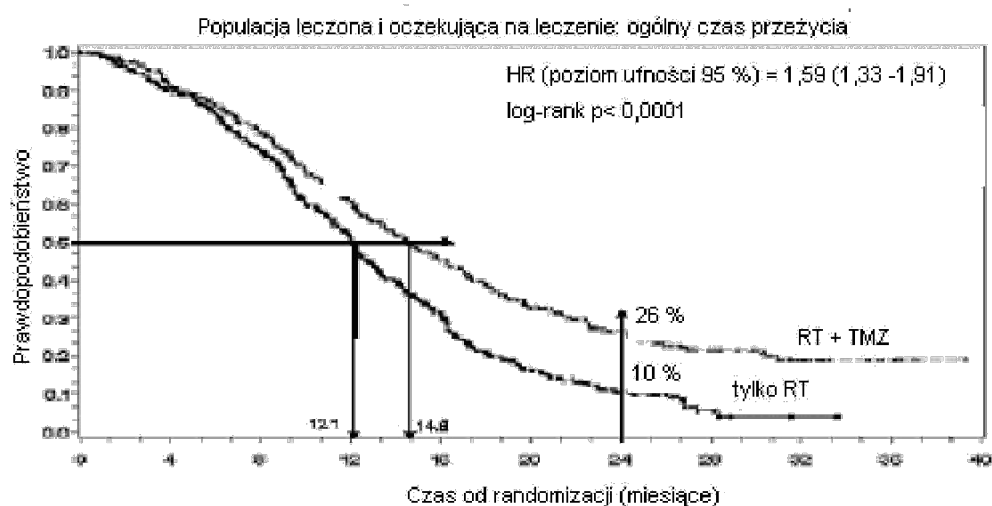
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią otrzymywali temozolomid (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150 - 200 mg/m² pc.). Temozolomid podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii skojarzonej z leczeniem z temozolomidem konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (poziom ufności 95% dla HR=1,33 – 1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych temozolomidem. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% vs 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem. Skojarzenie radioterapii z podawaniem temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania 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 to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednakże, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenia w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których temozolomid podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność temozolomidu i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędowym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 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 odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, 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 wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, $n = 162$ (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów czas przeżycia po 6 miesiącach, dla całej badanej populacji wynosił 44%. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych temozolomid podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 – 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-

metrylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, 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, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, temozolomid ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C temozolomidu, średnie wydalenie ¹⁴C 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 interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30% AUC oznaczonego 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 ¹⁴C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

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

Populacje szczególne

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

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże 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 podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono

porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. 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 aberacji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Żółty tlenek żelaza (E172)

Błękit nr 1/Błękit brylantowy (E133)

20 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Żółty tlenek żelaza (E172)

100 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Czerwony tlenek żelaza (E172)

Żółty tlenek żelaza (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

140 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Błękit nr 1/Błękit brylantowy (E133)

180 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Czerwony tlenek żelaza (E172)

250 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/ aluminium podzielne na dawki pojedyncze wykonane z folii formującej zawierającej poliamid orientowany (OPA)/aluminium/PVC (polichlorek winylu) oraz odrywanej aluminiowej folii powlekającej z lakierem zgrzewanym termicznie.

Wielkość opakowania: blistry są pakowane w opakowania tekturowe zawierające 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie należy otwierać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki należy unikać kontaktu proszku ze skórą lub błoną śluzową. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Temozolomide SUN ze skórą lub błoną śluzową natychmiast go zmyć dużą ilością wody i mydłem.

Pacjentom należy zwrócić uwagę, aby przechowywali kapsułki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/013 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/014 (20 kapsułek w blistrze)

20 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/015 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/016 (20 kapsułek w blistrze)

100 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/017 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/018 (20 kapsułek w blistrze)

140 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/019 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/020 (20 kapsułek w blistrze)

180 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/021 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/022 (20 kapsułek w blistrze)

250 mg kapsułki twarde

EU/1/11/697/023 (5 kapsułek w blistrze)

EU/1/11/697/024 (20 kapsułek w blistrze)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

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 z przepisu lekarza 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)**

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/013 (5 kapsułek twardych)
EU/1/11/697/014 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/015 (5 kapsułek twardych)
EU/1/11/697/016 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/017 (5 kapsulek twardej)
EU/1/11/697/018 (20 kapsulek twardej)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/019 (5 kapsułek twardych)
EU/1/11/697/020 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/021 (5 kapsułek twardych)
EU/1/11/697/022 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5x1 kapsułka twarda
20x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie przez dzieci może mieć skutki śmiertelne.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie zgniatać ani nie przegryzać kapsułek, połykać w całości. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/697/023 (5 kapsułek twardych)
EU/1/11/697/024 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUN Pharma logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

POCIĄGNIJ TUTAJ

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde
Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde
temozolomid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem 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 SUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temozolomide SUN
3. Jak stosować lek Temozolomide SUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide SUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temozolomide SUN i w jakim celu się go stosuje

Temozolomide SUN zawiera substancję zwaną temozolomidem. Ten lek jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia nowotworów mózgu określonych typów:

1. u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temozolomide SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na dakarbazynę (lek przeciwnowotworowy czasem nazywany DTIC). Objawy reakcji alergicznej to: swędzenie, duszności lub sapanie, albo obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- jeśli wystąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek określonego rodzaju, takich jak krwinki białe czy płytki krwi (z powodu zahamowania czynności szpiku). Krwinki takie odgrywają ważną rolę w zwalczaniu infekcji oraz w prawidłowym krzepnięciu krwi. Przed rozpoczęciem leczenia, aby upewnić się, że liczba takich krwinek jest wystarczająca, lekarz skontroluje krew.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Temozolomide SUN należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką,

- jeśli u pacjenta będącego pod ścisłą obserwacją rozwija się ciężkie zapalenie płuc *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało lub może występować obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Jest to konieczne, ponieważ lek Temozolomide SUN może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą starannie badani przez lekarza, w celu wykrycia objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem lub podczas leczenia jest zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
- jeśli istnieje niewielkie ryzyko innych zmian w krwinkach, w tym białaczki.
- jeśli występują nudności lub wymioty, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom może przepisać leki przeciwwymiotne.
W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- jeśli wystąpi gorączka lub objawy infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat może być bardziej podatny na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
- jeśli występują problemy z nerkami lub wątrobą, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

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 SUN, jest ograniczona.

Lek Temozolomide SUN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, 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 SUN w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Plodność męska

Temozolomide SUN może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temozolomide SUN powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynać 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 SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki działanie tego leku na konkretny organizm nie zostanie poznane (patrz punkt 4).

Temozolomide SUN zawiera laktozę

Temozolomide SUN zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Temozolomide SUN

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie i czas trwania leczenia

Lekarz zaleci pacjentowi właściwe dawkowanie leku Temozolomide SUN. Dawka jest ustalana na podstawie wymiarów ciała pacjenta (wzrost i masa ciała) oraz zależnie od tego, czy pacjent ma nowotwór nawracający oraz czy w przeszłości przechodził chemioterapię.

Pacjent może mieć przepisane inne leki (przeciwwymiotne) do przyjmowania przed i (lub) po przyjęciu leku Temozolomide SUN, w celu powstrzymania lub opanowania nudności i wymiotów.

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

- najpierw leczenie w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego)
- następnie leczenie samym lekiem Temozolomide SUN (faza monoterapii).

W fazie leczenia skojarzonego początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 75 mg/m² pc. (dawka zwykle stosowana). Taką dawkę pacjent przyjmuje codziennie przez 42 do 49 dni, w skojarzeniu z radioterapią. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić lub przerwać, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku w fazie leczenia skojarzonego.

Po zakończeniu radioterapii następuje 4-tygodniowa przerwa w leczeniu w celu zregenerowania organizmu.

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

W okresie monoterapii dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide SUN mogą być inne.

Lekarz ustali właściwe dawkowanie leku dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymać do 6 okresów (cykli) leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Początkowa dawka to 150 mg/m² pc. Pacjent będzie przyjmował nową dawkę leku Temozolomide SUN raz dziennie przez pierwsze 5 dni („dni dawkowania”) każdego cyklu. Przez następne 23 dni cyklu pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28 dniach rozpoczyna się następny cykl leczenia. Pacjent ponownie przyjmuje lek Temozolomide SUN raz dziennie przez 5 dni, a przez następne 23 dni nie przyjmuje leku. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić, przerwać lub dostosować jego dawkę, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku przez pacjenta w każdym cyklu leczenia.

Pacjenci ze wznową lub progresją glejaka złośliwego (np. glejaka wielopostaciowego lub gwiaździaka anaplastycznego), przyjmujący tylko Temozolomide SUN

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

Pacjent przyjmuje Temozolomide SUN tylko raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Taka dawka dzienna zależy od tego, czy pacjent wcześniej otrzymywał chemioterapię.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 200 mg/m^2 pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 150 mg/m^2 pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Przez następne 23 dni pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28 dniach rozpoczyna się kolejny cykl. Pacjent ponownie przyjmuje lek Temozolomide SUN raz dziennie przez 5 dni, a przez następne 23 dni nie przyjmuje leku.

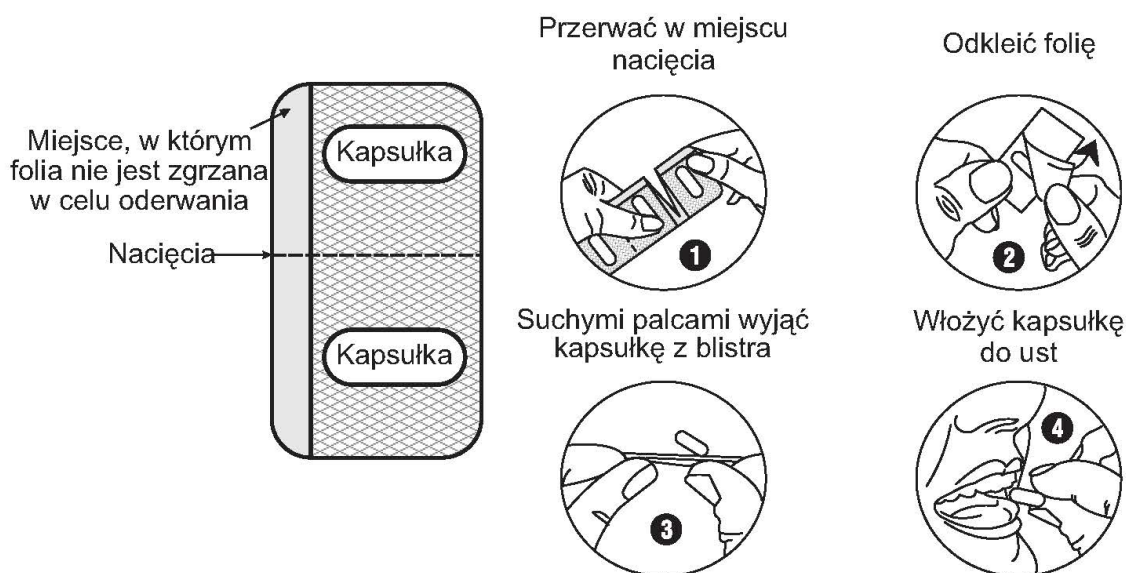
Przed każdym nowym cyklem leczenia wykonywane jest badanie krwi w celu sprawdzenia czy dawka leku Temozolomide SUN wymaga dostosowania. Zależnie od wyników badania krwi, lekarz może dostosować dawkę w kolejnym cyklu.

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

Zalecaną dawkę leku Temozolomide SUN należy przyjmować raz dziennie, najlepiej o tej samej godzinie.

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem.

Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, rozdrabniać ani rozgryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli przypadkowo nastąpi zetknięcie leku z oczami lub nosem, należy dokładnie umyć zanieczyszczoną powierzchnię.



Zależnie od zalecanej dawki niezbędne może być przyjęcie więcej niż jednej kapsułki naraz. W celu uzyskania odpowiedniej dawki, konieczne może być przyjmowanie kapsułek o różnej mocy. Oznaczenie kapsułek jest różne dla każdej mocy (patrz poniższa tabela).

Moc	Nadruk
Temozolomide SUN, 5 mg , kapsułki twarde	890 i 5 mg
Temozolomide SUN, 20 mg , kapsułki twarde	891 i 20 mg
Temozolomide SUN, 100 mg , kapsułki twarde	892 i 100 mg
Temozolomide SUN, 140 mg , kapsułki twarde	929 i 140 mg
Temozolomide SUN, 180 mg , kapsułki twarde	930 i 180 mg
Temozolomide SUN, 250 mg , kapsułki twarde	893 i 250 mg

Pacjent powinien być pewny, że dokładnie zrozumiał i zapamiętał następujące informacje:

- jaka jest liczba kapsułek do przyjęcia w każdym dniu dawkowania. Można poprosić lekarza lub farmaceutę o zapisanie takiej informacji (łącznie z oznaczeniem).
- które dni są dniami stosowania leku.

Przy rozpoczynaniu każdego cyklu należy omówić z lekarzem dawkowanie leku, gdyż konieczna może być zmiana dawki.

Lek Temozolomide SUN należy zawsze przyjmować dokładnie według wskazań lekarza. W razie wątpliwości bardzo ważne jest skonsultowanie się z lekarzem lub farmaceutą. Popęlnienie błędu przy przyjmowaniu tego leku może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

Jeśli przypadkowo pacjent przyjmie więcej kapsułek leku Temozolomide SUN niż to zostało zalecone, powinien natychmiast zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Jeśli dzień upłynął, należy zwrócić się do lekarza. Bez polecenia lekarza nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza:

- ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwość) [pokrzywka, sapanie lub inne zaburzenia oddychania]
- niekontrolowane krwawienie
- napady drgawkowe
- gorączka
- dreszcze
- silny, nieprzemijający ból głowy

Leczenie lekiem Temozolomide SUN może spowodować zmniejszenie liczby określonego rodzaju krwinek. Skutkiem tego może być powstawanie siniaków lub krwawienie, niedokrwistość (niedobór krwinek czerwonych), gorączka i zmniejszona odporność na infekcje. Zmniejszenie liczby krwinek jest zazwyczaj krótkotrwałe. W niektórych przypadkach może się przedłużać i prowadzić do bardzo ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość aplastyczna). Lekarz będzie regularnie kontrolował zmiany we krwi i zadecyduje czy potrzebne jest jakiekolwiek właściwe leczenie. W niektórych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku Temozolomide SUN lub zaprzestanie leczenia.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie.

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- zakażenia, zakażenia jamy ustnej, zakażenia ran
- zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
- 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, zapominanie
- 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 popromienne.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:

- 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, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 SUN

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

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany wyglądu kapsułek, należy powiedzieć o tym farmaceucie.

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 SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid.
Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.
Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułki: laktoza, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy (patrz punkt 2 "Temozolomide SUN zawiera laktozę"),
otoczką kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu:
Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, żółty tlenek żelaza (E172).
Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, żółty tlenek żelaza (E172), Błękit nr 1/Błękit brylantowy (E133).
Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, czerwony tlenek żelaza (E172), żółty tlenek żelaza (E172), tytanu dwutlenek (E171).
Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E171), Błękit nr 1/Błękit brylantowy (E133).

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, czerwony tlenek żelaza (E172).

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

5 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 5 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem zielonym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „890”. Na części dolnej nadrukowano napis „5 mg” i dwa paski.

20 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 20 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem żółtym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „891”. Na części dolnej nadrukowano napis „20 mg” i dwa paski.

100 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 100 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem różowym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „892”. Na części dolnej nadrukowano napis „100 mg” i dwa paski.

140 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 140 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem niebieskim tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „929”. Na części dolnej nadrukowano napis „140 mg” i dwa paski.

180 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 180 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem czerwonym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „930”. Na części dolnej nadrukowano napis „180 mg” i dwa paski.

250 mg kapsułki twarde

Temozolomide SUN 250 mg, twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukiem czarnym tuszem. Na wieczku nadrukowano napis „893”. Na części dolnej nadrukowano napis „250 mg” i dwa paski.

Kapsułki twarde są umieszczone w opakowaniach w postaci blistrów zawierających po 5 kapsułek. W przypadku opakowań po 20 kapsułek w kartonie znajdują się 4 blistry po 5 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.