

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 168 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją,

pykinimą ir vėmimą).

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolius neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

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

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolius neutrofilų skaičius	$< 1,0 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, lėpų laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir mieguistumą, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų

indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekviena lentele.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas, sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestzija, kalbos	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl.

	sutrikimas, tremoras	NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl.NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas,

		mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusios ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija, įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrolizės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

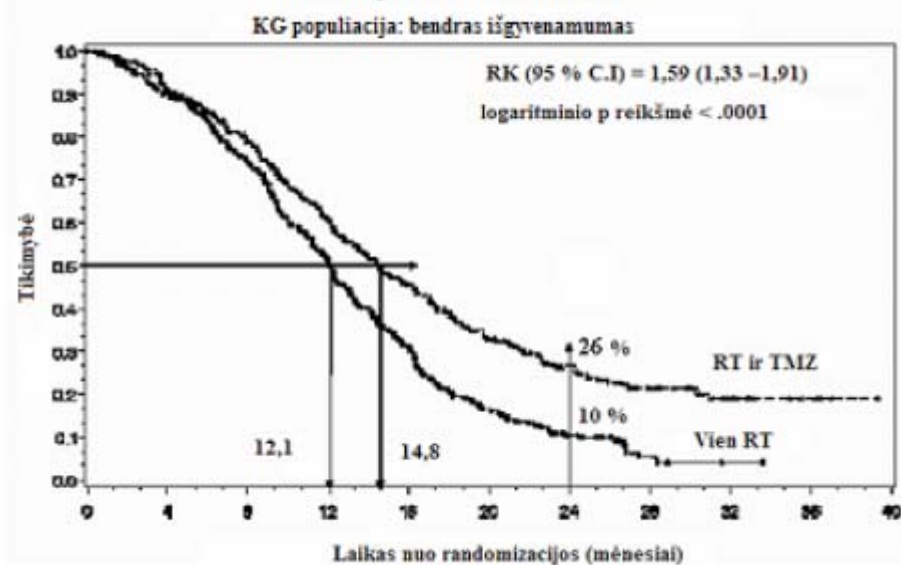
5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

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

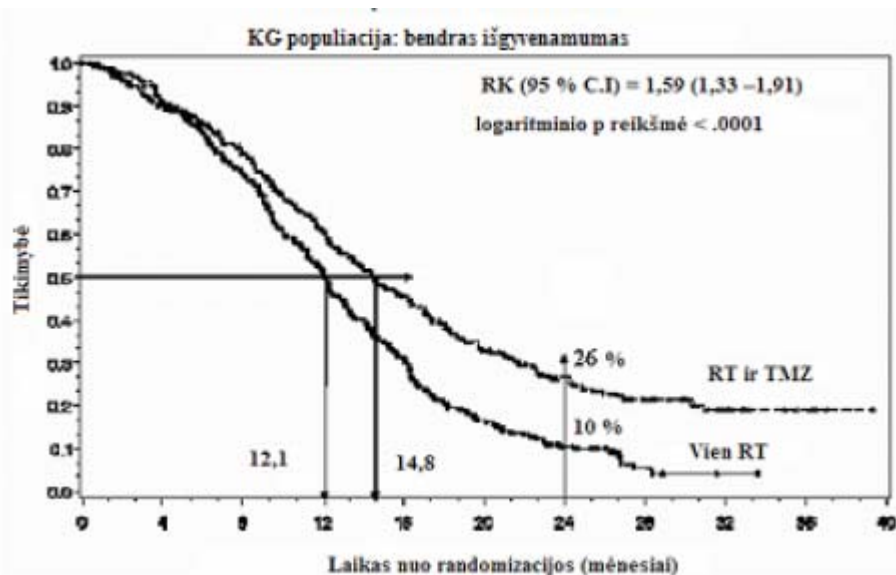
Neįiaiškinta daugiaformė glioblastoma



= 287), arba vien RT , pradedant pirmąjį monoterapinį gydymą pradedant TMZ deriniu, buvo

(57 %) RT grupės

šiuo metu naudojami su 26 % prieš 10 mėnesių, paskyrus su išgyvenimas,



I paveikslas. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (ketintų gydyti pacientų grupė)

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas – 14,6 mėnesio. Gydomas poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai

atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Indigokarminas (E 132)

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 14,6 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.3 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją,

pykinimą ir vėmimą).

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolius neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

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

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolius neutrofilų skaičius	$< 1,0 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir mieguistumą, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.9 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius

naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekvieną lentelę.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas,	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas,

	sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras	atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		

Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusias ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija,

	įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal

schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrozės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

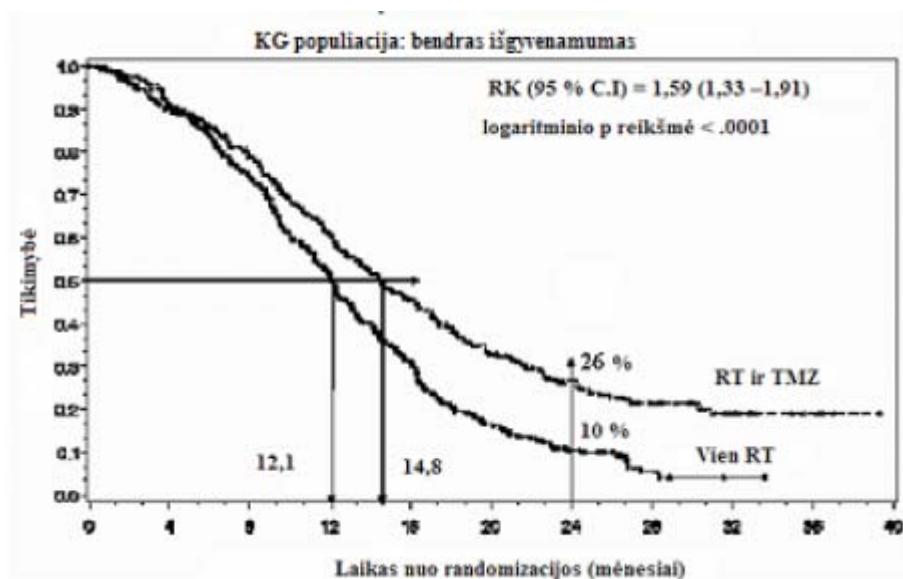
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas –

14,6 mėnesio. Gydomasis poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaiku populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

Prie kaujo plazmos baltymų TMZ prisijungia mažai (10–20 %), todėl jo sąveika su medžiagomis, kurių didelė dalis prisijungia prie baltymų, nėra tikėtina. PET tyrimai su žmonėmis ir ikiklinikiniai vaisto tyrimo duomenys rodo, kad TMZ greitai pereina kraujo ir smegenų barjerą ir randamas smegenų skystyje (SS). Patekimas į SS buvo nustatytas vienam pacientui; TMZ kiekis, remiantis AUC duomenimis, sudarė maždaug 30 % nuo kiekio plazmoje; tai atitinka gyvūnų tyrimų duomenis.

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.6 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 73 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.4 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temozolomide HEXAL kietomis kapsulėmis gydoma kartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklų (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

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

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

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

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolūtus neutrofilų skaičius	≥ 0,5 ir < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

^a: Gydymą deriniu su TMZ galima tęsti, jei išlaikomi visi toliau išvardyti kriterijai: absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1,5 × 10⁹/l; trombocitų skaičius ≥ 100 × 10⁹/l; BTK nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą).

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra ≥ 1,5 × 10⁹/l ir trombocitų skaičius yra ≥ 100 × 10⁹/l. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolūtus neutrofilų skaičius	< 1,0 × 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	< 50 x 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

Prieš skiriant vaistinį preparatą, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: ANK $\geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti viena pakopa mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.10 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius

naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekvieną lentelę.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas,	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas,

	sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras	atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		

Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusios ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija,

	įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal

schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrozės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

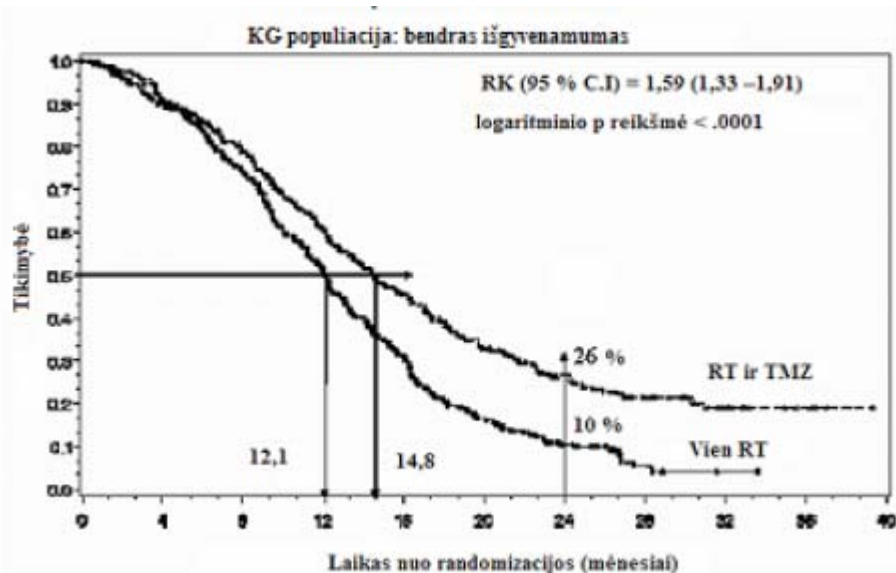
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



I paveikslas. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (ketintų gydyti pacientų grupė)

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas – 14,6 mėnesio. Gydomas poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai

atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.7 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 102,2 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.5 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją,

pykinimą ir vėmimą).

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolius neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

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

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolius neutrofilų skaičius	$< 1,0 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir mieguistumą, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.11 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius

naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekvieną lentelę.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas,	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas,

	sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras	atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl.NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		

Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusios ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija,

	įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal

schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrozės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

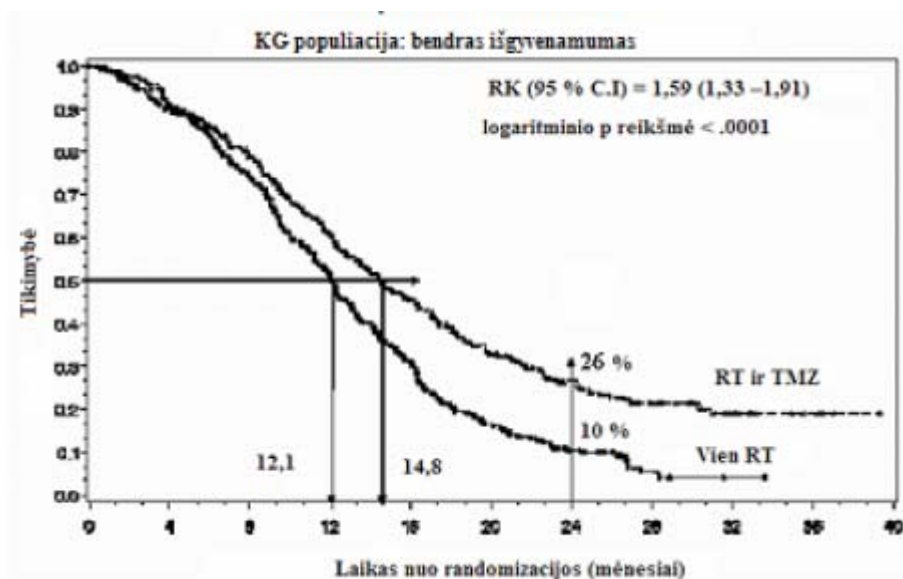
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoidimadazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje.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

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas –

14,6 mėnesio. Gydomasis poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaiku populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

Prie kaujo plazmos baltymų TMZ prisijungia mažai (10–20 %), todėl jo sąveika su medžiagomis, kurių didelė dalis prisijungia prie baltymų, nėra tikėtina. PET tyrimai su žmonėmis ir ikiklinikiniai vaisto tyrimo duomenys rodo, kad TMZ greitai pereina kraujo ir smegenų barjerą ir randamas smegenų skystyje (SS). Patekimas į SS buvo nustatytas vienam pacientui; TMZ kiekis, remiantis AUC duomenimis, sudarė maždaug 30 % nuo kiekio plazmoje; tai atitinka gyvūnų tyrimų duomenis.

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Indigokarminas (E 132)

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.8 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 131,4 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.6 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temozolomide HEXAL kietomis kapsulėmis gydoma kartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklų (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

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

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

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

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolius neutrofilų skaičius	≥ 0,5 ir < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

^a: Gydymą deriniu su TMZ galima tęsti, jei išlaikomi visi toliau išvardyti kriterijai: absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1,5 x 10⁹/l; trombocitų skaičius ≥ 100 x 10⁹/l; BTK nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą).

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų skaičius yra ≥ 100 x 10⁹/l. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolius neutrofilų skaičius	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	< 50 x 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir mieguistumą, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.12 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius

naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekvieną lentelę.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas,	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas,

	sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras	atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl.NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		

Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusios ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija,

	įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal

schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrozės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

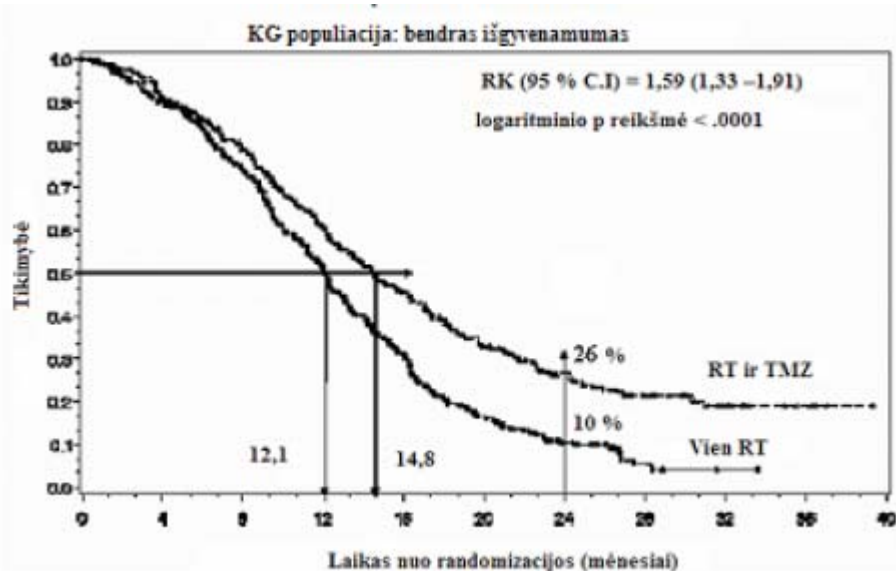
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



I paveikslas. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (ketintų gydyti pacientų grupė)

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas – 14,6 mėnesio. Gydomas poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai

atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.9 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 182,5 mg bevandenės laktozės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kieta kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės skirtos:

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

4.7 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietas kapsules gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

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

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Derinio fazė

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

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją,

pykinimą ir vėmimą).

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

1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys

Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolūtus neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

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

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas 1 ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus 2 ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu 1 ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei 2 ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

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

2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją

Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² /parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1 ciklo metu
1	200	Dozė 2-6 ciklų metu, jei nėra toksiškumo.

3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu

Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolūtus neutrofilų skaičius	$< 1,0 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
BTK nehemorogonis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

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

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

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. TMZ vartojimo patirties jaunesniems nei 3 metų vaikams nėra. Vartojimo patirtis vyresniems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

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

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vartojimo metodas

Temozolomide HEXAL kietos kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinis preparatas yra vemiamas, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumocystis carinii sukeliama pneumonija

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

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo.

Piktybinės ligos

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

Vėmimą slopinantis gydymas

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

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

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

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

Laboratoriniai rodikliai

Prieš skiriant vaistinį preparatą, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: ANK $\geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti viena pakopa mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

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

Vartojimas senyviems (> 70 metų) pacientams

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

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

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

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

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

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m², kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temozolomide HEXAL kietų kapsulių nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu jomis gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu.

Žindymas

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

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. TMZ gali sukelti nuovargį ir mieguistumą, todėl juo gydomiems pacientams gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.13 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų patirtis

Tiek gydant naujai diagnozuotą daugiaformę glioblastomą TMZ kartu su RT ar vien juo po RT, tiek vien juo gydant atsinaujinančią ar progresuojančią gliomą, labai dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, t.y. pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas ir nuovargis. Sergančiuosius

naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma gydant vien TMZ, labai dažnai atsirado traukulių. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma gydoma TMZ kartu su RT arba monoterapija, – labai dažnai, o tiems, kuriems gydoma atsinaujinanti piktybinė glioma, – dažnai atsirado bėrimas. Abiejų indikacijų atveju dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo dažnos arba labai dažnos (duomenys pateikiami 4 ir 5 lentelėse); 3 ir 4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis nurodomas žemiau po kiekvieną lentelę.

Lentelėse nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

4 lentelėje pateikti derinio ir monoterapijos fazių metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma.

4 lentelė. Derinio ir monoterapijos fazių metu pasireiškę reiškiniai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Organų sistemų klasė	TMZ ir RT derinys n = 288*	Monoterapija TMZ n = 224
Infekcijos ir infestacijos		
Dažni	Infekcija, paprastoji pūslelinė, žaizdos infekcija, faringitas, burnos kandidamikozė	Infekcija, burnos kandidamikozė
Nedažni		Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė, į gripą panašūs simptomai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažni	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Nedažni	Febrilinė neutropenija, anemija	Limfopenija, petechija
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažni	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Anoreksija	Anoreksija
Dažni	Hiperglikemija, sumažėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris	Hiperglikemija, padidėjęs kūno svoris
Psichikos sutrikimai		
Dažni	Nerimas, emocijų labilumas, nemiga	Nerimas, depresija, emocijų labilumas, nemiga
Nedažni	Ažitacija, apatija, elgesio sutrikimas, depresija, haliucinacijos	Haliucinacijos, amnezija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos skausmas	Traukuliai, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, prislopusi sąmonė, mieguistumas, afazija, sutrikusi pusiausvyra, galvos svaigimas,	Hemiparezė, afazija, sutrikusi pusiausvyra, mieguistumas, sumišimas, galvos svaigimas,

	sumišimas, atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras	atminties sutrikimas, dėmesio sukaupimo sutrikimas, disfazija, neurologinis sutrikimas (angl. NOS), neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, kalbos sutrikimas, tremoras
Nedažni	Epilepsinė būklė, ekstrapiramidinis sutrikimas, hemiparezė, ataksija, pažinimo funkcijos sutrikimas, disfazija, nenormali eisena, hiperestezija, hipestezija, neurologinis sutrikimas (angl.NOS), periferinė neuropatija	Hemiplegija, ataksija, nenormali koordinacija, nenormali eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas
Akių sutrikimai		
Dažni	Neryškus matymas	Akipločio defektas, neryškus matymas, diplopija
Nedažni	Hemianopsija, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas, akipločio defektas, akies skausmas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies skausmas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Dažni	Klausos sutrikimas	Klausos sutrikimas, spengimas ausyse
Nedažni	Vidurinės ausies uždegimas, spengimas ausyse, sustiprėjusi klausa, ausies skausmas	Apkurtimas, galvos svaigimas, ausies skausmas
Širdies sutrikimai		
Nedažni	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	Hemoragija, edema, kojų edema	Hemoragija, giliųjų venų trombozė, kojų edema
Nedažni	Smegenų hemoragija, hipertenzija	Plaučių embolija, edema, periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	Dusulys, kosulys	Dusulys, kosulys
Nedažni	Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosies užgulimas	Pneumonija, sinusitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažni	Stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas	Stomatitas, viduriavimas, dispepsija, rijimo sutrikimas, burnos džiūvimas
Nedažni		Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas (angl. NOS), gastroenteritas, hemorojus
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Bėrimas, alopecija	Bėrimas, alopecija
Dažni	Dermatitas, odos sausmė, eritema, niežulys	Odos sausmė, niežulys
Nedažni	Odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, nenormali pigmentacija	Eritema, nenormali pigmentacija, sustiprėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		

Dažni	Raumenų silpnumas, artralgija	Raumenų silpnumas, artralgija, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija
Nedažni	Miopatija, nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, mialgija	Miopatija, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažni	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas	Šlapimo nelaikymas
Nedažni		Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažni	Impotencija	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
Dažni	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, veido edema, skausmas, pakitęs skonio pojūtis	Alerginė reakcija, karščiavimas, radiacijos sukelta pažaida, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Nedažni	Astenija, paraudimas, karščio pylimas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, liežuvio spalvos pokytis, parosmija, troškulys	Astenija, veido edema, skausmas, būklės pasunkėjimas, sustingimas, danties sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis
Tyrimai		
Dažni	ALT kiekio padidėjimas	ALT kiekio padidėjimas
Nedažni	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas, gama GT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas	

*Pacientas, randomizacijos metu patekęs į gydomų vien RT grupę, gavo temozolomido ir radioterapiją.

Laboratorinių tyrimų rezultatai

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškęs su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, ypač pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo 1 arba 2 laipsnio (0–5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir sumažėdavo savaime arba badavo lengvai nuslopinamos vėmimą slopinančiais vaistais. Sunkus pykinimas ir vėmimas pasireiškė 4 % pacientų.

5 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytas atsinaujinusios ar progresuojančios piktybinės gliomos klinikinių tyrimų metu ir temozolomido gydant po to, kai jis pateko į rika.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsinaujinusia arba progresuojančia piktybine glioma sergantiems pacientams

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcija,

	įskaitant <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoniją (angl. PCP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija arba limfopenija (3–4 laipsnio), trombocitopenija (3–4 laipsnio)
Nedažni	Pancitopenija, anemija (3–4 laipsnio), leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Patologinis mieguistumas, galvos svaigimas, parestezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Bėrimas, niežulys, alopecija
Labai reti	Daugiaformė eritema, eritrodermija, dilgėlinė, egzantema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Karščiavimas, astenija, sustingimas, bendrasis negalavimas, skausmas, pakitęs skonio pojūtis
Labai reti	Alerginės reakcijos, tarp jų ir anafilaksija bei angioneurozinė edema

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas padidina kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai padidėja infekcijos rizika.

Lytis

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

Patirtis vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Antinavikinės medžiagos, ypač alkilinančios, sukelia potencialią riziką išsivystyti mielodisplazijos sindromui (MDS) ir antrinėms piktybinėms būklėms, įskaitant leukemiją. Pacientams, gydytiems pagal

schemas, kurių sudedamoji dalis buvo TMZ, labai retai pasitaikė MDS ir antrinės piktybinės būklės, įskaitant mieloidinę leukemiją. Pranešimai apie užsitęsusią pancitopeniją, kuri gali pereiti į aplazinę anemiją, buvo labai reti.

Labai retai nustatyta toksinės epidermio nekrozės bei Stivenso ir Džonsono sindromo atvejų. Pasitaikė labai reti intersticinio pneumonito arba pneumonito atvejai.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

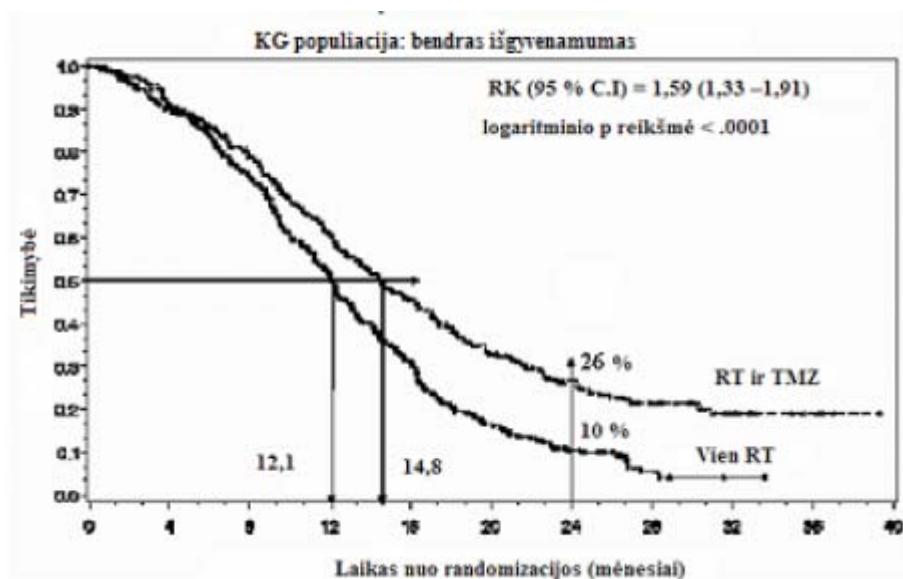
Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenoimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilinimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilinimo N⁷ padėtyje. Manoma,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

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

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

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

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



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

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

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

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

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

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

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas –

14,6 mėnesio. Gydomasis poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketinimo gydytis (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

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

Eliminacija

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

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

Specialių grupių pacientai

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

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Natrio laurilsulfatas

Vanduo

Farmacinis rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.10 Talpyklės pobūdis, jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukai ar DTPE buteliukai su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu.

Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių.

Buteliuke yra sausiklio diskas.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

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

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtinai.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros teisės paraiškos modulio 1.8.1. versijoje 9.0, 2009 m. gegužės 1 d., yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

PASP

Periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PSUR) ciklas yra suderintas su palyginamojo vaistinio preparato produkto ciklu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.
Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 20 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.
Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 100 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 1400 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.
Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 140 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.
Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 180 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

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

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

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

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

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.
Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Temozolomide HEXAL 250 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

6. KITA**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės
Temozolomidum

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulės
20 kietų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulēs
Temozolomidum

Vartoti per burnā.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Seriija

5. KIEKIS (MASĒ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietos kapsulēs
20 kietu kapsulu

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės

Temozolomidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Temozolomide HEXAL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Temozolomide HEXAL
3. Kaip vartoti Temozolomide HEXAL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Temozolomide HEXAL
6. Kita informacija

1. KAS YRA TEMOZOLOMIDE HEXAL IR KAM JIS VARTOJAMAS

Temozolomide HEXAL yra vaistas nuo navikų.

Temozolomide HEXAL vartojamas gydyti pacientus, sergančius specifiniais galvos smegenų navikais:

- suaugusių pacientų naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma. Iš pradžių gydoma Temozolomide HEXAL ir radioaktyviųjų spindulių (radioterapijos) deriniu (derinio fazė), po to – vien Temozolomide HEXAL (monoterapijos fazė);
- vaikų nuo 3 metų, paauglių ir suaugusių pacientų piktybine glioma, pavyzdžiui, daugiaforme glioblastoma ar anaplazine astrocitoma. Temozolomide HEXAL šie navikai gydomi tuo atveju, jeigu jie atsinaujina ar sunkėja po įprastinio gydymo.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TEMOZOLOMIDE HEXAL

Temozolomide HEXAL vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas)
 - temozolomidui arba bet kuriai pagalbinei Temozolomide HEXAL medžiagai;
 - dakarbazinui (vaistui nuo vėžio).Alerginės reakcijos požymiai yra niežulys, dusulys arba švokštimas, veido, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas.
- jeigu labai sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių kiekis (kaulų čiulpų slopinimas), pavyzdžiui, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. Šios ląstelės svarbios kovai su infekcija ir tinkamam

kraujo krešėjimui. Todėl, prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų, ar šių ląstelių kiekis yra pakankamas.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jus reikės atidžiai stebėti, nes vartojant šį vaistą gali pasireikšti sunkus plaučių uždegimas, vadinamas *Pneumocystis carinii* pneumonija. Jei bus gydoma naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma, Jums Temozolomide HEXAL gali reikėti vartoti 42 dienas, derinant su radioterapija. Tokiu atveju gydytojas skirs vartoti ir vaistų, padedančių išvengti šios rūšies pneumonijos.
- Jeigu prieš gydymą arba gydymo metu yra per mažas Jūsų raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis arba jeigu sutrikęs Jūsų kraujo krešėjimas, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę. Sunkiais atvejais gydytojas gali pertraukti, sustabdyti arba pakeisti gydymą (žr. skyrių "**Temozolomide HEXAL vartoti negalima**"). Be to, Jums gali prireikti ir kitokio gydymo. Gydantis reikės dažnai atlikinėti kraujo tyrimą, kad būtų galima nustatyti šalutinį Temozolomide HEXAL poveikį Jūsų kraujo ląstelėms.
- Yra nedidelė rizika, kad Jums gali atsirasti kitokių kraujo ląstelių pokyčių, įskaitant leukemiją.
- Jei atsiranda pykinimas (šleikštulio pojūtis) ir (arba) vėmimas, kurie yra labai dažnas šalutinis Temozolomide HEXAL poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali skirti vartoti vėmimą slopinančių vaistų.
- Jeigu prieš gydymą arba jo metu dažnai vemiate, paklauskite gydytojo, kada geriausia vartoti Temozolomide HEXAL. Jeigu išgėrę vaistą išvėmėte, nevartokite kitos vaisto dozės tą pačią dieną.
- Jeigu pradėtumėte karščiuoti ar Jums atsirastų infekcijos požymių, nedelsdami susisieki su Jūsų gydančiu gydytoju.
- Neatidarykite, netraiškykite ir nekramtykite kapsulių. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite joje esančių miltelių sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine. Neįkvėpkite miltelių. Jeigu miltelių atsitiktinai pateko į akis ar nosį, nuplaukite užterštą vietą vandeniu.
- Jei esate vyresnis nei 70 metų, galite būti imlesnis infekcijai, Jums gali dažniau atsirasti kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas.
- Jei sergate kepenų ar inkstų liga, gali tekti keisti Temozolomide HEXAL dozę.

Temozolomide HEXAL gali sukelti nepraeinantį nevaisingumą. Šį vaistą vartojantiems vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir neapvaisinti moters dar 6 mėnesius po gydymo. Patariama pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą galimybės.

Jaunesni negu 3 metų vaikai

Jaunesniems nei 3 metų vaikams temozolomido vartoti negalima, nes nepakanka šio vaisto vartojimo patirties.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Nėštumas
Pasakykite gydytojui, jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti. Temozolomide HEXAL nėštumo metu vartoti negalima, nebent aiškiu gydytojo nurodymu.

Vartojant Temozolomide HEXAL, **tiek vyrams, tiek moterims** rekomenduojama imtis veiksmingų kontracepcijos priemonių (taip pat žr. aukščiau esantį poskyrį „Specialių atsargumo priemonių reikia“).

- Žindymas
Vartojant Temozolomide HEXAL, reikia nustoti žindyti kūdikį.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Temozolomide HEXAL Jūs galite jausti nuovargį ar mieguistumą. Tokiu atveju nevairuokite ir nedirbkite su veikiančiais mechanizmais.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Temozolomide HEXAL medžiagas

Temozolomide HEXAL kietoje kapsulėje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors

angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI TEMOZOLOMIDE HEXAL

Dozavimas ir gydymo trukmė

Gydytojas apskaičiuos Jums tikslią Temozolomide HEXAL dozę, priklausomai nuo:

- Jūsų kūno paviršiaus, apskaičiuoto pagal Jūsų ūgį bei svorį
- ar sergate atsinaujinusi naviku ir
- ar anksčiau buvote gydytas chemoterapiniais vaistais.

Prieš Temozolomide HEXAL vartojimą ir (arba) po jo Jums gali būti skiriami ir kiti vaistai pykinimui ir vėmimui išvengti ar slopinti.

Suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Jūsų gydymas bus dviejų fazių:

- iš pradžių būsite gydomas Temozolomide HEXAL ir radioterapijos deriniu (derinio fazė),
- po to būsite gydomas tik Temozolomide HEXAL (monoterapijos fazė).
- Įprastinė pradinė temozolomido dozė derinio fazės metu yra 75 mg/m² kūno paviršiaus.

Šią dozę turėsite vartoti kasdien 42 paras (net iki 49 parų), derinant su radioterapija.

Temozolomide HEXAL vartojimas gali būti atidėtas ar sustabdytas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate šį vaistą derinio fazės metu.

Radioterapiją baigus, Jūs pertrauksite gydymą 4 savaitėms, kad organizmas atsigautų.

Po to Jūs pradėsite monoterapijos fazę. Monoterapijos fazės metu Temozolomide HEXAL vartojimo būdas ir dozė bus kitokie nei derinio fazės metu.

- Įprastinė pradinė temozolomido dozė monoterapijo fazės metu yra 150 mg/m² kūno paviršiaus.

Šią temozolomido dozę turėsite vartoti kartą per parą pirmąsias 5 ciklo dienas. Po to reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temozolomide HEXAL nevirtosite. Taigi šis gydymo ciklas trunka 28 dienas.

Po 28 dienų prasidės kitas ciklas, kurio metu Jūs vėl vartosite Temozolomide HEXAL kartą per parą 5 dienas ir po to darysite 23 dienų pertrauką.

Temozolomide HEXAL dozė gali būti pakoreguota, jo vartojimas atidėtas ar nutrauktas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate vaistą kiekvieno gydymo ciklo metu.

Viso gali būti iki 6 gydymo ciklu.

Vaikams nuo 3 metų, paaugliams ir suaugusiems, kuriems atsinaujino arba pasunkėjo navikas (piktybinė glioma, pavyzdžiui, daugiaformė glioblastoma arba anaplazinė astrocitoma), gydant vien Temozolomide HEXAL

Jums paskirta paros dozė priklausys nuo to, ar anksčiau buvote gydytas chemoterapija, ar ne.

- Jei Jums anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija, įprastinė pradinė temozolomido dozė yra 200 mg/m² kūno paviršiaus.
- Jei Jums anksčiau buvo taikyta chemoterapija, įprastinė pradinė temozolomido dozė yra 150 mg/m² kūno paviršiaus.

Pradinę dozė reikia vartoti **kartą per parą pirmąsias 5 dienas**.

Po to reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temozolomide HEXAL nevertosite. Taigi šis gydymo ciklas trunka 28 dienas.

Po 28 dienų prasidės naujas ciklas ir Jūs Temozolomide HEXAL vėl vartosite kartą per parą 5 dienas, po kurių darysite 23 dienų pertrauką, kurios metu Temozolomide HEXAL nevertosite.

Prieš kiekvieną naują gydymo ciklą Jums ištirs kraują, kad būtų galima nustatyti, ar reikia koreguoti Temozolomide HEXAL dozė. Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo rezultatų, gydytojas gali keisti vaisto dozė kitam ciklui.

Kaip vartoti Temozolomide HEXAL

Paskirtą Temozolomide HEXAL dozė vartokite kartą per parą, geriausia tokiu pačiu metu.

Kapsules vartokite nevalgę, pvz., likus mažiausiai valandai iki pusryčių. Nurykite visą kapsulę, užsigerdami stikline vandens. Kapsulių neatidarinkite, netraiškykite ir nekramtykite.

Priklausomai nuo skirtos dozės, Jums gali tekti iš karto vartoti daugiau kaip vieną kapsulę, netgi skirtingų stiprumų (stiprumas – veikliosios medžiagos kiekis miligramais). Kiekvieno stiprumo kapsulių dangteliai yra kitokios spalvos (žr. 6 skyrių).

Turite būti tikri, kad aiškiai suprantate ir prisimenate:

- kiek kapsulių Jums reikia vartoti kiekvieną dozės dieną. Paprašykite gydytojo ar vaistininko užrašyti skaičių (nurodant spalvą).
- kurios dienos yra Jūsų dozavimo dienos.

Prieš pradėdami naują gydymo ciklą, su gydytoju aptarkite dozė, kadangi ji gali skirtis nuo vartotos ankstesnio ciklo metu.

Temozolomide HEXAL visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Šio vaisto dozavimo klaidos gali turėti sunkių pasekmių sveikatai.

Pavartojus per didelę Temozolomide HEXAL dozė

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Temozolomide HEXAL kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Temozolomide HEXAL

Geriausia vartoti Temozolomide HEXAL kasdien tuo pačiu laiku. **Jei tą pačią dieną pastebėjote**, kad pamiršote išgerti Temozolomide HEXAL reikiamu laiku, kuo greičiau išgerkite praleistą dozė ant tuščio skrandžio, pvz., mažiausiai praėjus 2 valandom po valgio arba 1 valandai iki valgio. **Jei pastebėjote**, kad pamiršote išgerti Temozolomide HEXAL dozė, **praėjus visai dienai**, pasitarkite su gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozė, nebent taip nurodytų gydytojas.

Nustojus vartoti Temozolomide HEXAL

Nenutraukite Temozolomide HEXAL gydymo ciklo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Temozolomide HEXAL, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau išvardytų simptomų:

- sunki alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija. Jos simptomai gali būti – panašus į vabzdžio įkandimą patinimas (dilgėlinė), dusulys ar kitoks kvėpavimo sutrikimas;
- nekontroliuojamas kraujavimas,
- traukuliai (konvulsijos),
- karščiavimas,
- stiprus nepraeinantis galvos skausmas.

Gydant Temozolomide HEXAL gali sumažėti kai kurių kraujo ląstelių kiekis. Todėl gali dažniau susidaryti kraujosruvos ar pasireikšti kraujavimas, anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas), karščiavimas ir (arba) sumažėjęs atsparumas infekcijoms. Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas dažniausiai yra trumpalaikis, tačiau kai kuriais atvejais gali būti ilgalaikis ir sukelti labai sunkų raudonųjų kraujo kūnelių stygių (aplazinę anemiją). Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują dėl galimų pokyčių ir nuspręs, ar reikalingas specifinis gydymas. Kai kuriais atvejais Jums sumažins Temozolomide HEXAL dozę arba lieps vaisto vartojimą nutraukti.

Klinikiniais tyrimais nustatytas šalutinis poveikis

Šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

- labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų),
- dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų),
- nedažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 1 000, bet mažiau kaip 1 iš 100 pacientų),
- retas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1 000 pacientų),
- labai retas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų),
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Naujai diagnozuotos glioblastomos gydymas temozolomidu ir radioterapijos deriniu

Pacientams, gydomiems temozolomidu ir radioterapijos deriniu, gali pasireikšti kitoks šalutinis poveikis, nei vartojantiems tik temozolomidą. Gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis, kuriam slopinti gali prireikti mediko pagalbos.

Labai dažnas:

- apetito praradimas,
- galvos skausmas,
- vidurių užkietėjimas (sunku tuštintis),
- pykinimas (šleikštulio pojūtis skrandyje),
- vėmimas,
- bėrimas,
- plaukų slinkimas,
- nuovargis.

Dažnas:

- burnos infekcijos,
- žaizdų infekcija, s
- sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija),
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- kūno svorio sumažėjimas,

- psichikos ar budrumo pokytis,
- nerimas ar depresija,
- mieguistumas,
- sunkumas kalbant,
- sutrikusi pusiausvyra,
- galvos svaigimas,
- sumišimas,
- užmaršumas,
- sunkumas sukaupti dėmesį,
- negalėjimas užmigti ar miegoti,
- dilgčiojimo pojūtis,
- kraujosruvos, drebėjimas,
- nenormalus ar neryškus matymas,
- dvejinimasis akyse,
- klausos sutrikimas,
- dusulys,
- kosulys,
- kraujo krešuliai kojose,
- skysčių susilaikymas,
- kojų patinimas,
- viduriavimas,
- skrandžio ar pilvo skausmas,
- rėmuo,
- sutrikęs virškinimas,
- sunkumas ryjant,
- burnos džiūvimas,
- odos sudirginimas ar paraudimas,
- odos sausmė,
- niežulys,
- raumenų silpnumas,
- skausmingi sąnariai,
- raumenų skausmas ar gėla,
- dažnas šlapinimasis,
- sunku sulaikyti šlapimą,
- alerginė reakcija,
- karščiavimas,
- radiacijos sukeltas pažeidimas,
- veido patinimas,
- skausmas,
- pakitęs skonio pojūtis,
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys.

Nedažnas:

- į gripą panašūs simptomai,
- raudonos dėmės po oda, v
- eido paburkimas ar raumenų silpnumas,
- mažas kalio kiekis kraujyje,
- svorio padidėjimas,
- nuotaikos svyravimai,
- haliucinacijos ir atminties sutrikimas,
- dalinis paralyžius,
- sutrikusi koordinacija,
- sunkumas ryjant,
- sutrikę jutimai,
- dalinis regėjimo praradimas,

- sausos ar skausmingos akys,
- kurtumas,
- vidurinės ausies infekcija,
- spengimas ausyse,
- ausies skausmas,
- palpitacija (juntamas širdies plakimas),
- kraujo krešuliai plaučiuose,
- didelis kraujospūdis,
- plaučių uždegimas,
- sinusų uždegimas,
- bronchitas,
- peršalimas ar gripas,
- išpūstas pilvas,
- sunku kontroliuoti tuštinimąsi,
- hemorojus,
- odos lupimasis,
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai,
- odos spalvos pakitimai,
- sustiprėjęs prakaitavimas,
- raumenų pažeidimas,
- nugaros skausmas,
- sunku šlapintis,
- kraujavimas iš makšties,
- lytinė impotencija,
- išnykusios ar gausios mėnesinės,
- makšties sudirginimas,
- krūties skausmas,
- karščio pylimas,
- drebulys,
- liežuvio spalvos pokytis,
- uoslės pokytis,
- troškulys,
- danties pažeidimas.

Pacientų, sergančių progresuojančiais atsinaujinisiais ar pasunkėjusiais smegenų navikais, gydymas vien tik temozolomidu

Jums gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis ir gali prireikti mediko pagalbos.

Labai dažnas:

- sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija ar limfopenija, trombocitopenija),
- apetito praradimas,
- galvos skausmas,
- vėmimas,
- pykinimas (šleikštulio pojūtis skrandyje),
- užkietėję viduriai (sunku tuštintis).

Dažnas:

- kūno svorio sumažėjimas,
- nuovargis,
- galvos svaigimas,
- dilgčiojimo pojūtis,
- dusulys,
- viduriavimas,
- pilvo skausmas,

- sutrikęs virškinimas,
- bėrimas,
- niežulys,
- plaukų slinkimas,
- karščiavimas,
- silpnumas,
- drebulys,
- bloga savijauta,
- skausmas,
- skonio pokytis.

Nedažnas:

- sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (pancitopenija, anemija, leukopenija).

Retas:

- kosulys,
- infekcijos, taip pat ir plaučių uždegimas.

Labai retas:

- odos paraudimas,
- panašus į vabzdžio įkandimą patinimas (dilgėlinė),
- odos išbėrimas,
- alerginės reakcijos.

Kitoks šalutinis poveikis

Nustatyti sekantys labai reti šalutiniai poveikiai:

- sunkus odos išbėrimas su patinimu, įskaitant delnus ar padus, arba skausmingas odos paraudimas ir (arba) pūslelių visame kūne arba burnoje atsiradimas. Jeigu Jums atsirado šių simptomų, **nedelsdami** pasakykite gydytojui.
- šalutinis poveikis plaučiams. Paprastai tokiu atveju atsiranda dusulys arba kosulys. Jei pajustumėte bet kurį iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.
- pacientams, vartojantiems temozolomidą ar panašius vaistus, gali būti labai maža antrinių navikų, įskaitant leukemiją, rizika.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TEMOZOLOMIDE HEXAL

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

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Temozolomide HEXAL vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukus laikyti sandarius, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pasakykite vaistininkui, jei pastebėjote kokius nors kapsulių išvaizdos pokyčius.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Temozolomide HEXAL sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra temozolomidas.

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės
Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.

- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), indigokarminas (E 132), vanduo.

- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.

- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), vanduo.

- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.

- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), raudomasis geležies oksidas (E 172), vanduo.

- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.

- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), indigokarminas (E 132), vanduo.

- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksietilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.

- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudomasis geležies oksidas (E 172), vanduo.

- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės

- *Kapsulės turinys:* bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, A tipo karboksimetilkrakmolo natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis.
- *Kapsulės korpusas:* želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, vanduo.
- *Farmacinis rašalas:* šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Temozolomide HEXAL išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietos kapsulės išduodamos III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukais ar DTPE buteliukais su vaikų neatidaruomu polipropileno uždoriu. Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietų kapsulių. Buteliukuose yra sausiklio diskas. Laikykite saugiklio diską buteliuke. Neprarykite jo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Temozolomide HEXAL 5 mg kietos kapsulės

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

Temozolomide HEXAL 20 mg kietos kapsulės

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

Temozolomide HEXAL 100 mg kietos kapsulės

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

Temozolomide HEXAL 140 mg kietos kapsulės

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

Temozolomide HEXAL 180 mg kietos kapsulės

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

Temozolomide HEXAL 250 mg kietos kapsulės

Kietos kapsulės yra baltos spalvos korpusu, **baltos spalvos dangteliu** ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspauda „TMZ“. Korpuse įspauda „250“.

Rinkodaros teisės turėtojas

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Vokietija

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu> <Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.>