

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 168 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 5 mg są to zielono-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „5” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$<50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc.. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc..

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, Temozolomide Hospira powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości, i uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4. TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i RT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

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

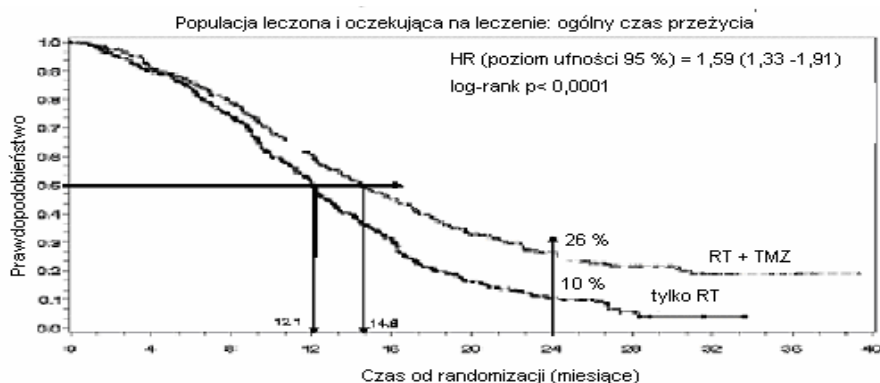
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 - 200 mg/m² pc.).

TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko RT. W czasie RT skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis carinii* (PCP).

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji Intent-to-treat)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = 0,01$ do $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił

46 %. Mediana PFS (wolnego od progresji czasu przeżycia) wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatekówek. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatekówek. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatekówek były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
indygotyna (E132).
woda.

Tusz do nadruku:

szelak,
alkohol bezwodny,

alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 20 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 14,6 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 20 mg są to żółto-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „20” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Mount - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z radioterapią, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$<50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc.. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc..

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, TMZ powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

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

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4. TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i RT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

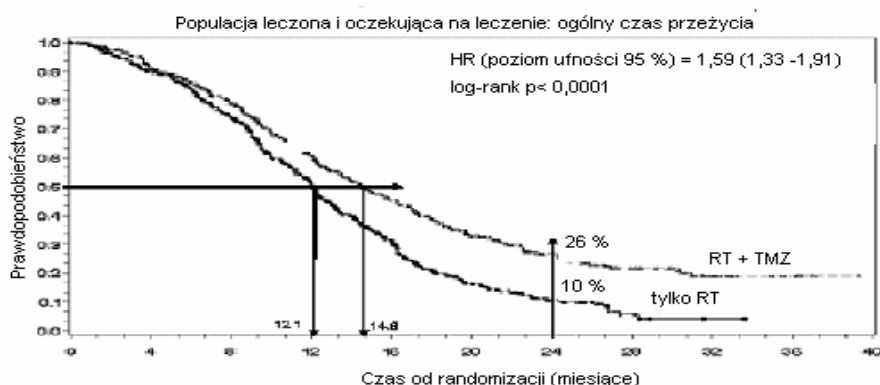
Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie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

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji ITT)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = < 0,01$ do $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił

46 %. Mediana PFS (wolnego od progresji czasu przeżycia) wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatekówek. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatekówek. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatekówek były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
woda,

Tusz do nadruku:

szelak,

alkohol bezwodny,
alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2010

**11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 73 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 100 mg są to różowo-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „100” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z radioterapią, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka ($\text{mg/m}^2 \text{ pc. /dobę}$)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc.. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc..

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ, należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, TMZ powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4. TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i RT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

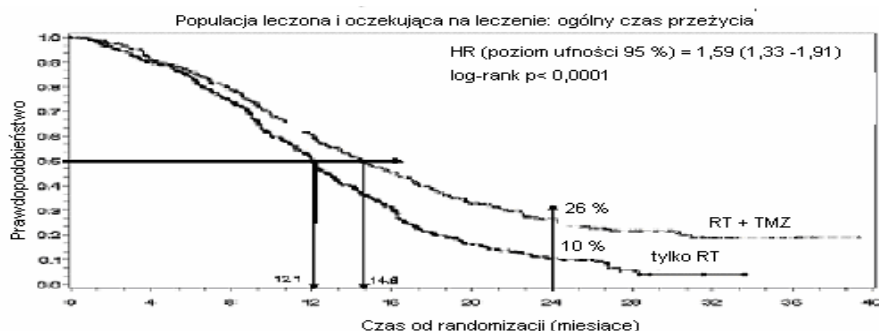
TMZ jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie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

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji ITT)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = < 0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych TMZ podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 – 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu

złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem

niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek czerwony (E172),

Tusz do nadruku:

szelak,
alkohol bezwodny,
alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

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

15.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 140 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 102,2 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 140 mg są to przezroczyste niebiesko-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „140” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc.. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc..

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, TMZ powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m^2 pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości i uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4. TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i RT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

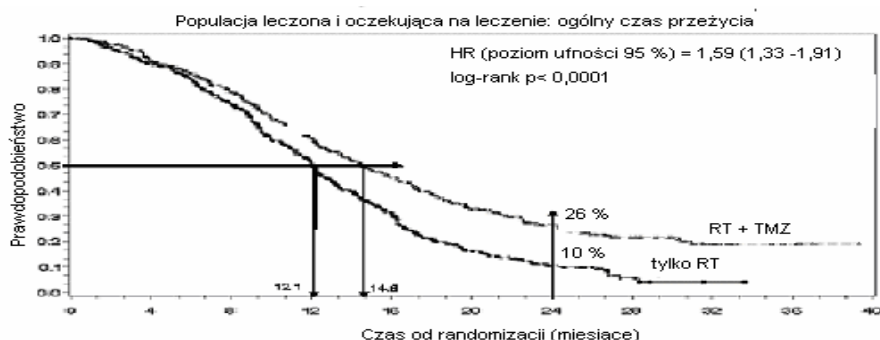
TMZ jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie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

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji ITT)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = < 0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, PFS (wolny od progresji czas przeżycia) po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana

ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów czas przeżycia po 6 miesiącach, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalenie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania t_{1/2} w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalenia ¹⁴C są nerki. Po podaniu doustnym około 5 % do 10 % podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatekówek. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatekówek. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatekówek były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
indygotyna (E132).

Tusz do nadruku:

szelak,

alkohol bezwodny,
alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony ,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 180 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 131,4 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 180 mg są to rdzawoczerwono-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „180” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka t TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc.. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, TMZ powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m^2 pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

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

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4. TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i rRT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

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

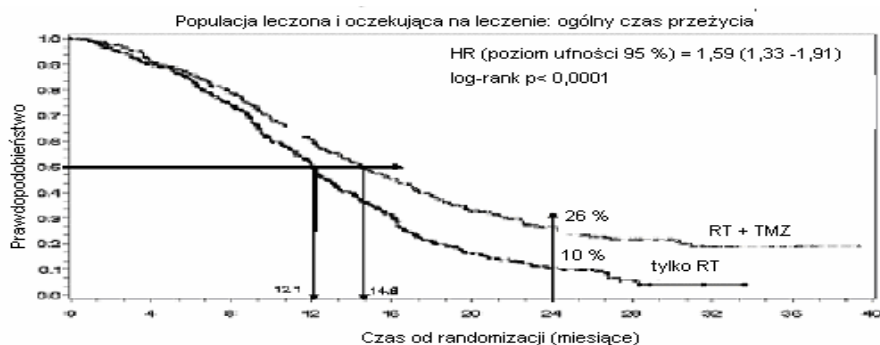
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 - 200 mg/m² pc.).

TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko RT. W czasie RT skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis carinii* (PCP).

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji ITT)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = < 0,01$ do $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, PFS (wolny od progresji czas przeżycia) po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca. Mediana

ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalenie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatekówek. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatekówek. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatekówek były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku:

szelak,
alkohol bezwodny,
alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony ,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Hospira 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka twarda zawiera 182,5 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki 250 mg są to białe-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „250” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Hospira jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomide Hospira podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3..

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b

Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie u dzieci starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Hospira należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do uzyskania poziomu limfopeni $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ .

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, i $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$. Najmniejszą zalecaną dawką jest $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, TMZ powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Hospira u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych TMZ zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona ze względu na zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z RT lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę.

Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

Tabela 4 TMZ i RT

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z RT n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej

Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola	Zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, suchość oka

	widzenia, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięk, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów, zaburzenia smaku
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT otrzymywał TMZ i RT.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu produktu Temodal (TMZ).

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.),
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. Myelodysplastic Syndrome - MDS) i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki MDS i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów zawierających TMZ. Bardzo rzadko zgłaszano długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc.

Zgłaszano przypadki działań hepatotoksycznych, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, cholestazę i zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki.

Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

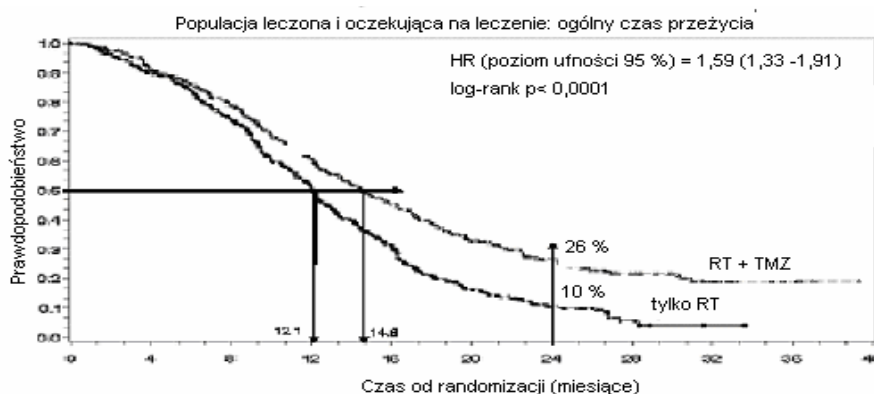
TMZ jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie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

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji ITT)

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p = < 0,01$ do $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u

których wystąpiła pierwsza wznowa, PFS (wolny od progresji czas przeżycia) po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatekówek. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatekówek. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatekówek były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
woda,
sodu laurylosiarczan,
tytanu dwutlenek (E171).

Tusz do nadruku:

szelak,

alkohol bezwodny,
alkohol izopropylowy,
alkohol butylowy,
glikol propylenowy,
amonowy wodorotlenek stężony,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Hospira ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Ltd
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Hospira UK Limited
Queensway, Leamington Spa,
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

PSUR

Cykl składania Okresowych Raportów o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR) jest zgodny z cyklem składania takich raportów dla odpowiadającego mu produktu leczniczego referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Temozolomide Hospira 5 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsulek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 5 mg

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

Temozolomide Hospira 20 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsulek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 20 mg

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

Temozolomide Hospira 100 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsulek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 100 mg

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

Temozolomide Hospira 140 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsulek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 140 mg

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

Temozolomide Hospira 180 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsulek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 180 mg

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

Temozolomide Hospira 250 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Hospira UK Ltd
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Temozolomide Hospira 250 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 5 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 20 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 100 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 140 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 180 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Hospira 250 mg kapsułki twarde
Temozolomid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 5 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dziecka w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się, aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię, pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomide Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę,

i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapominanie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak kłucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),

- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,
- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 5 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i wodę. Barwniki w otoczce kapsułki to tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i indygotyna (E132).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera: alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 5 mg kapsułki twarde mają biały korpus, zielone wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „5” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 20 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dzieć w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomide Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę,

i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapominanie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak kłucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),

- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,
- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 20 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 20 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i wodę. Barwniki w otoczce to tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 20 mg kapsułki twarde mają biały korpus, żółte wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „20” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 100 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dzieć w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomide Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę,

i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapominanie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak kłucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),

- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,
- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 2530°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 100 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 100 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i wodę. Barwniki w otoczce to tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 100 mg kapsułki twarde mają biały korpus, różowe wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „100” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 140 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dzieć w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomide Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę,

i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapominanie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak kłucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonięcie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból,
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),

- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,
- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 2530°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 140 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 140 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i wodę. Barwniki w otoczce to tytanu dwutlenek (E171) i indygotyna (E132).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 140 mg kapsułki twarde mają biały korpus, niebieskie wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „140” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 180 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dzieć w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi

23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię pierwszą dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomide Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę, i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci

niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapominanie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak klucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból,
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),
- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,

- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 180 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 180 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i wodę. Barwniki w otoczce to tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 180 mg kapsułki twarde mają biały korpus, rdzawoczerwone wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „180” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide Hospira 250 mg kapsułki twarde

Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Temozolomide Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Temozolomide Hospira
3. Jak zażywać lek Temozolomide Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Hospira
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w połączeniu z radioterapią lub samodzielnie.

Lek Temozolomide Hospira w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu:

- nowo zdiagnozowanych szczególnych postaci guza mózgu (glejak wielopostaciowy),
- szczególnych postaci guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Kiedy nie stosować leku Temozolomid Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Temozolomide Hospira,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna,
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide Hospira

- jeśli pacjent stosuje temozolomid przez 42 dni w połączeniu z radioterapią. Lekarz przepisze również leki zapobiegające wystąpieniu ciężkiej postaci zapalenia płuc (PCP) spowodowanego drobnoustrojem o nazwie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent zażywa temozolomid przez dłuższy czas jest bardziej narażony na wystąpienie zapalenia płuc. Jednakże, lekarz będzie obserwował czy u pacjenta stosującego temozolomid nie występują objawy zapalenia płuc, szczególnie jeśli pacjent zażywa także leki steroidowe.

- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpią one podczas leczenia. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku lub o przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Lekarz zadecyduje czy konieczna jest jakakolwiek zmiana leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu kontroli stanu pacjenta, często będzie wykonywane badanie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub objawy zakażenia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli występują nudności lub wymioty. Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o przepisanie leku zapobiegającego wymiotom lub kontrolującego wymioty oraz o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie ma doświadczeń dotyczących stosowania temozolomidu. Dlatego nie zaleca się stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej trzech lat.
- jeśli pacjent jest mężczyzną, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem. Mężczyznom należy doradzić, aby nie poczynali dzieć w czasie leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na zakażenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.
- jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy (cukrów).

Zażywanie leku Temozolomide Hospira z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Temozolomide Hospira nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zalecił takie leczenie. Podczas leczenia tym lekiem nie wolno zachodzić w ciążę i muszą być stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Hospira nie wolno karmić piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas otrzymywania temozolomidu może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide Hospira

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość laktozy. Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek Temozolomide Hospira powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Hospira należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Hospira w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Hospira (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Hospira obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi

23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię pierwszą dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Hospira

Lek Temozolomid Hospira należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Hospira

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania), niekontrolowane drgawki, gorączka lub silny, nieustępujący ból głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość, gorączkę, i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci

niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nowo zdiagnozowanego pacjenta otrzymującego lek Temozolomide Hospira w połączeniu z radioterapią z powodu guza mózgu (glejak wielopostaciowy) oraz później, gdy pacjent zażywa tylko temozolomid. Może być konieczna pomoc lekarska.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona następująco:

bardzo często (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)

często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)

rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące bardzo często:

- ból głowy,
- zaparcie,
- nudności i (lub) wymioty,
- wysypka,
- utrata włosów,
- utrata apetytu,
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często:

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- zmiany komórek krwi,
- napad padaczkowy, zmiany stanu psychicznego lub czujności, senność, trudności w utrzymaniu równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, łatwe zapomnianie, trudności w koncentracji, mrowienie, uczucie jak klucia igłami, trudności w mówieniu lub rozumieniu mowy, drżenia, udar mózgu,
- nieprawidłowe lub niewyraźne widzenie, podwójne widzenie,
- utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- duszność, kaszel,
- ból lub owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, zgaga, trudności w połykaniu, suchość w jamie ustnej,
- częste oddawanie moczu, trudności w utrzymaniu moczu lub nietrzymanie moczu,
- podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie,
- osłabienie mięśni, ból stawów, ból mięśni, ból,
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, utrata masy ciała,
- zakażenia, zakażenia ran, ból gardła, zakażenia grzybicze jamy ustnej, opryszczka,
- krwawienia, zatrzymywanie płynów, obrzęki nóg, zakrzepy,
- reakcje alergiczne, gorączka, uszkodzenie popromienne, obrzęk twarzy, ból, zmiany odczuwania smaku,
- lęk, depresja, zmiany emocjonalne, trudności w zasypianiu lub trudności ze snem.

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzi to lekarz),
- kołatanie serca (nieprawidłowe bicie serca),
- objawy grypopodobne, czerwone plamy na skórze,

- długotrwałe lub powtarzające się napady drgawek, drżenia lub nerwowe ruchy, częściowy paraliż, trudności z koordynacją i równowagą, trudności w połykaniu, zmiana w odczuwaniu dotyku,
- częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oka,
- zakażenie ucha środkowego, ból lub dyskomfort ze strony ucha spowodowany głośnymi dźwiękami, ból ucha, głuchota, uczucie wirowania otoczenia,
- zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, uczucie zapchanego nosa, przeziębienie lub grypa,
- wzdęcia, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, guzki krwawnicze (hemoroidy),
- ból podczas oddawania moczu,
- złuszczenie się skóry, zwiększona wrażliwość skóry na światło, zmiana zabarwienia skóry, zwiększone pocenie się,
- uszkodzenie mięśni, ból pleców,
- pojawienie się obrzęku na twarzy lub „twarz księżycowata”,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie masy ciała,
- półpasiec, objawy grypopodobne,
- krwawienie do mózgu, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zator w płucach, obrzęki,
- osłabienie, opuchnięta twarz, dreszcze, zmiana odczuwania smaku, choroby zębów,
- impotencja seksualna, krwawienie z pochwy, zatrzymanie miesiączki lub silne krwawienie miesięczne, podrażnienie pochwy, ból piersi,
- gwałtowne zmiany nastroju, depresja, omamy lub utrata pamięci,
- zmiana zabarwienia języka,
- zmiana odczuwania zapachu,
- wzmożone pragnienie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania samego temozolomidu (pacjenci leczeni z powodu wznowy lub rozprzestrzeniania się guza mózgu)

Bardzo często:

Nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, nudności lub wymioty, zaparcie, utrata apetytu, uczucie zmęczenia.

Często:

Senność, zawroty głowy, mrowienie, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wysypka, swędzenie, utrata włosów, zmniejszenie masy ciała, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zmiana odczuwania smaku, duszność.

Niezbyt często:

Zmiany dotyczące komórek krwi.

Rzadko:

Zakażenia, w tym przez drobnoustroje powodujące zapalenie płuc.

Bardzo rzadko:

Zaczerwienie skóry, swędząca wysypka z wypukłymi żółtymi lub białymi grudkami z czerwoną otoczką spowodowaną stanem zapalnym, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane:

Podczas stosowania temozolomidu bardzo rzadko obserwowano objawy niepożądane ze strony układu oddechowego. U pacjentów występuje zwykle duszność i kaszel. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki wysypki z obrzękami dłoni i podeszw stóp lub bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) z pęcherzami na skórze lub w jamie ustnej. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadko u pacjentów stosujących temozolomid i inne podobne leki może wystąpić ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, dolegliwości związane z zastojem żółci (cholestaza) i zapalenie wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE HOSPIRA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować leku Temozolomide Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide Hospira

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 250 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Kapsułki 250 mg:

Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, wodę i laurylosiarczan. Barwnik w otoczce to tytanu dwutlenek (E171).

Tusz użyty do nadruku na kapsułce zawiera alkohol bezwodny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek i wodę oczyszczoną.

Jak wygląda lek Temozolomide Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Hospira 250 mg kapsułki twarde mają biały korpus, białe wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „250” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.