

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 30,97 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „890 i 5 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

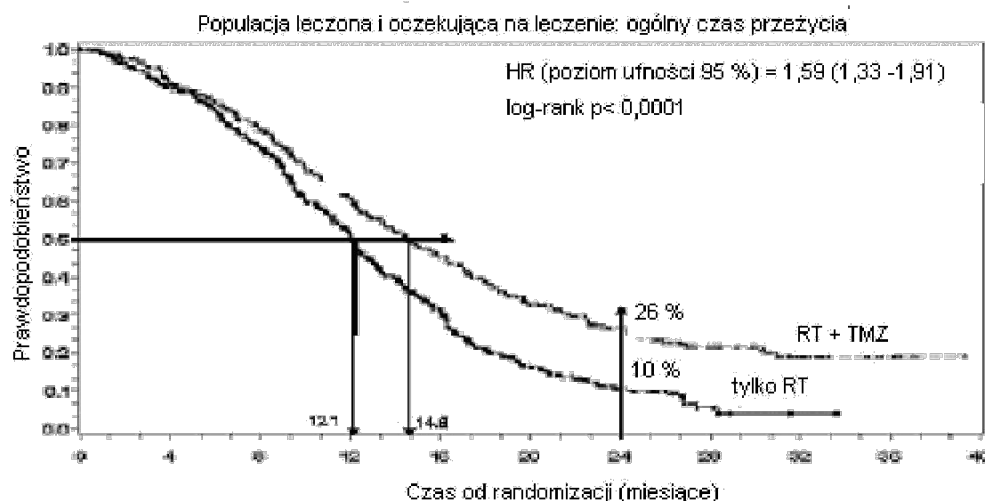
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

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

korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu,

co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalanie

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)
Kwas winowy
Kwas stearynowy
Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu
Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 18,16 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „891 i 20 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

^a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

^b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

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

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0.5 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

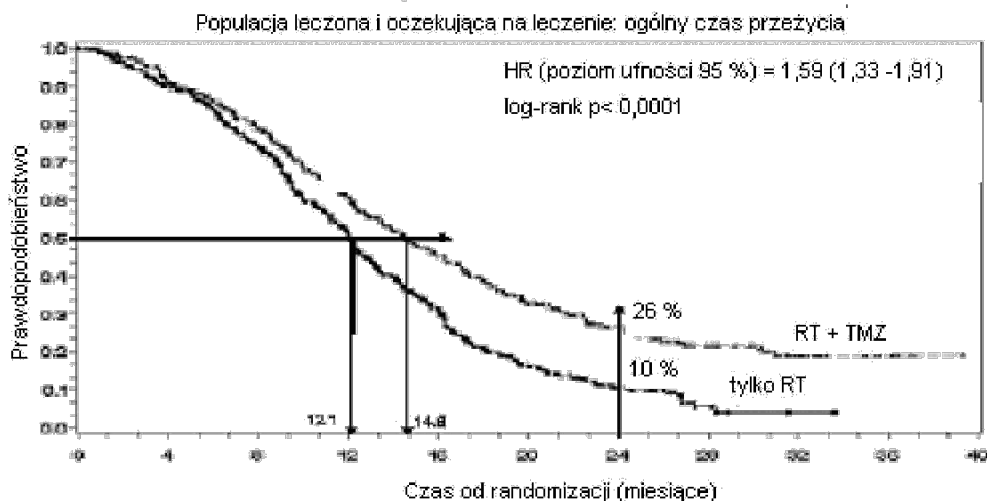
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p = 0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %)

(chi-kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowe

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta,

u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalanie

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 podstawnocomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)

Kwas winowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 90,801 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „892 i 100 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

^a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

^b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

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

288 pacjentów z nowo rozpoznanym 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

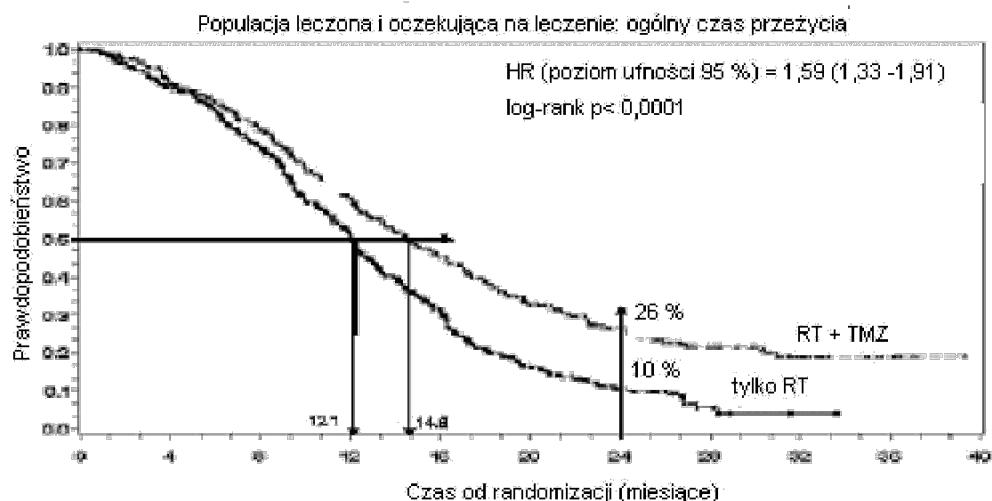
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

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

korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu,

co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalenie

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)
Kwas winowy
Kwas stearynowy
Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu
Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 127,121 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „929 i 140 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

^a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

^b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

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

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

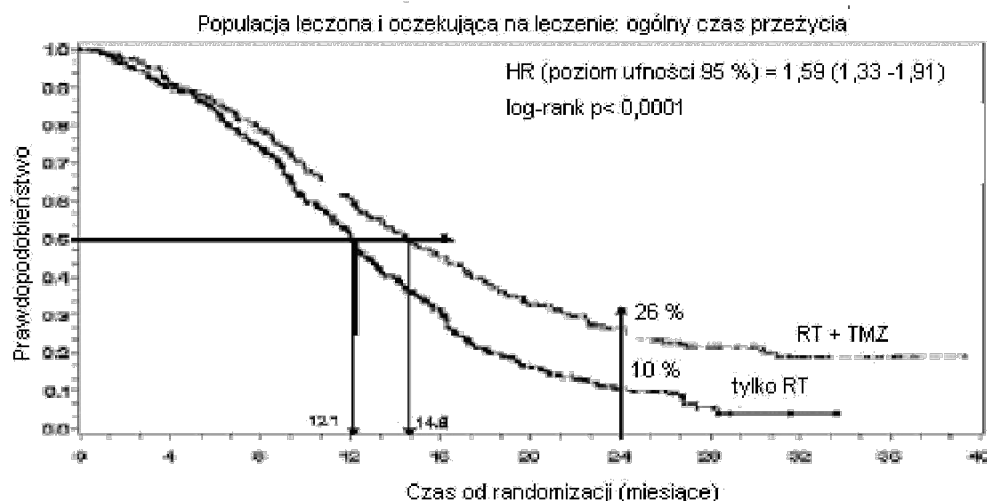
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

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

korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu,

co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalanie

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 podstawnkomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)
Kwas winowy
Kwas stearynowy
Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 163,441 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „930 i 180 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

^a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

^b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

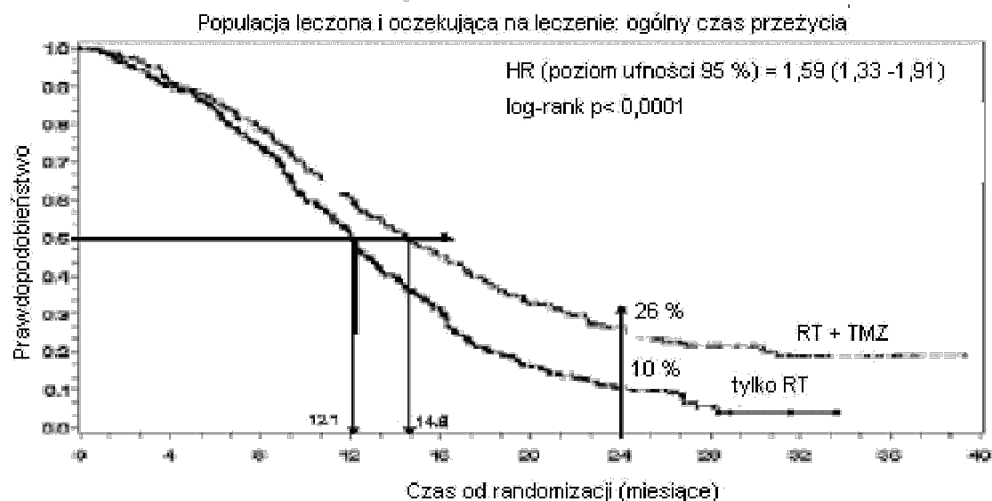
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

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

korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu,

co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalenie

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalenia ^{14}C 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-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)
Kwas winowy
Kwas stearynowy
Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Holandia

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze

Każda kapsułka twarda zawiera 227,001 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i częścią dolną, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „893 i 250 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide SUN kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide SUN kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

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

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii

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

^a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

^b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

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

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

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

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. U dzieci starszych dane te są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.4 i punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Temozolomide SUN kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. *Pneumocystis carinii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami.

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne

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

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów

obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

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

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany $C_{\max}$ mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide SUN nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu preparatu Temozolomide SUN kapsułki twarde u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku 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 temozolomidu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 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 temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U pacjentów leczonych temozolomidem 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 temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, 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 temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń 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.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glioma wielopostaciowy

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem 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, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, 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 połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk,	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, dwojenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawicze
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, nasilenie pocenia
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 miesiączkowy, 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, ból, 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 radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) 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 stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu produktu Temozolomide SUN na rynek.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów 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 leku na rynek

Leki przeciwnowotworowe, a szczególnie środki alkilujące, są potencjalnie związane z ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i wtórnych nowotworów, w tym białaczki. Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory, w tym białaczkę szpikową u pacjentów leczonych według schematów z zastosowaniem temozolomidu. Bardzo rzadko donoszono o długotrwałej pancytopenii, która może prowadzić do anemii aplastycznej. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka i zespołu Stevensa- Johnsona.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

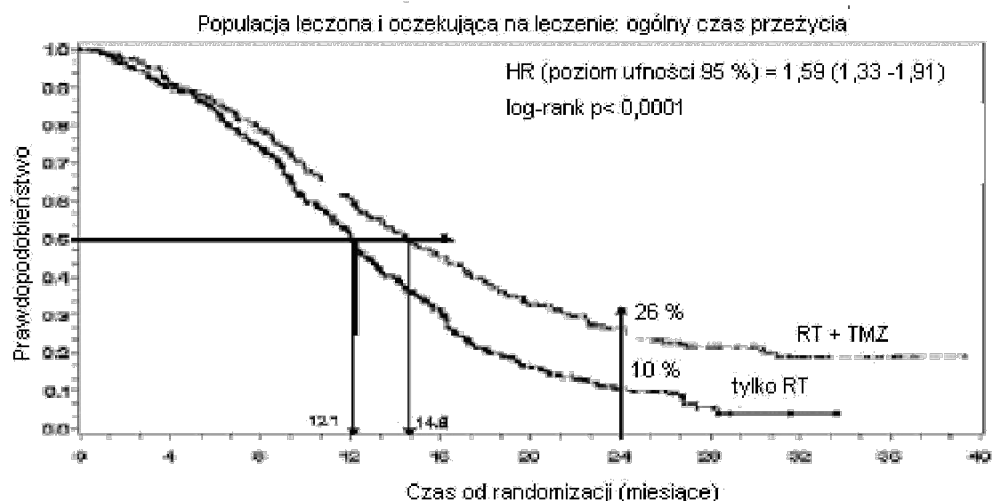
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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

spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

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

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

korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-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 temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu,

co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Wydalanie

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

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

Populacje szczególne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 podstawnkomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ B)
Kwas winowy
Kwas stearynowy
Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan

Skład tuszu
Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła brązowego typu III z białym, propylenowym zamknięciem ze środkiem osuszającym i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 5 lub 20 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

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

B. WARUNKI 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, opisany 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

Harmonogram składania raportów PSUR powinien być zgodny z harmonogramem składania raportów PSUR dla referencyjnego produktu leczniczego.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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

Produkt niezaużyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 5 mg

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

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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

Produkt niezaużyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 20 mg

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

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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

Produkt niezaużyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 100 mg

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

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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
--

Produkt niezaużyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 140 mg

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

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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

Produkt niezaużyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 180 mg

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

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde
Temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°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
--

Produkt niezutyty i odpady należy zutylizować zgodnie z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide SUN 250 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde

Temozolomid

Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych

20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde

Temozolomid

Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych

20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde

Temozolomid

Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych

20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde
Temozolomid
Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde

Temozolomid

Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych

20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde

Temozolomid

Lek należy przyjmować doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Partia:

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

5 kapsulek twardych

20 kapsulek twardych

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 5 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznany glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

W fazie leczenia skojarzonego początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (dawka zwykle stosowana). Taka dawkę pacjent przyjmuje codziennie przez 42 do 49 dni, w skojarzeniu z radioterapią. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić lub przerwać, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku w fazie leczenia skojarzonego.

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

W fazie monoterapii dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide SUN mogą być inne. Lekarz ustali właściwe dawkowanie leku dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymać do 6 okresów (cykli) leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Początkowa dawka to $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Pacjent będzie przyjmował nową dawkę leku Temozolomide SUN raz dziennie przez pierwsze 5 dni („dni dawkowania”) każdego cyklu. Przez następne 23 dni cyklu pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

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

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonienie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianay zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbędnie często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewkach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 5 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „890 i 5 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 20 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

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

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

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

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii, początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 200 mg/m² pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię, początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 150 mg/m² pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Przez następne 23 dni pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonięcie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianay zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbędnie często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewkach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 20 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „891 i 20 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 100 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

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

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

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

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii, początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 200 mg/m² pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię, początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 150 mg/m² pc. raz dziennie przez pierwsze 5 dni. Przez następne 23 dni pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonięcie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianę zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbędnie często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewkach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 100 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „892 i 100 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 140 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

W fazie leczenia skojarzonego początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (dawka zwykle stosowana). Taka dawkę pacjent przyjmuje codziennie przez 42 do 49 dni, w skojarzeniu z radioterapią. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić lub przerwać, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku w fazie leczenia skojarzonego.

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

W fazie monoterapii dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide SUN mogą być inne. Lekarz ustali właściwe dawkowanie leku dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymać do 6 okresów (cykli) leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Początkowa dawka to $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Pacjent będzie przyjmował nową dawkę leku Temozolomide SUN raz dziennie przez pierwsze 5 dni („dni dawkowania”) każdego cyklu. Przez następne 23 dni cyklu pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

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

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonięcie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianę zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbędnie często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewkach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 140 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „929 i 140 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 180 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznany glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

W fazie leczenia skojarzonego początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi 75 mg/m^2 pc. (dawka zwykle stosowana). Taka dawkę pacjent przyjmuje codziennie przez 42 do 49 dni, w skojarzeniu z radioterapią. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić lub przerwać, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku w fazie leczenia skojarzonego.

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

W fazie monoterapii dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide SUN mogą być inne. Lekarz ustali właściwe dawkowanie leku dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymać do 6 okresów (cykli) leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Początkowa dawka to 150 mg/m^2 pc. Pacjent będzie przyjmował nową dawkę leku Temozolomide SUN raz dziennie przez pierwsze 5 dni („dni dawkowania”) każdego cyklu. Przez następne 23 dni cyklu pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

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

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Temozolomide SUN może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonięcie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianę zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbędnie często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewkach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 180 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „930 i 180 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Temozolomide SUN, 250 mg, kapsułki twarde Temozolomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

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

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

Temozolomide SUN jest lekiem przeciwnowotworowym.

Temozolomide SUN jest stosowany do leczenia pacjentów z nowotworami mózgu określonych typów:

1. Noworozpoznany glejak wielopostaciowy. Temozolomide SUN najpierw stosuje się w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie samodzielnie (faza monoterapii).
2. Glejak złośliwy, np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temozolomide SUN stosuje się w przypadku wznowy lub progresji takich nowotworów po leczeniu standardowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU TEMOZOLOMIDE SUN

Kiedy nie przyjmować leku Temozolomide SUN

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN

- Pacjent będzie poddany ścisłej obserwacji pod kątem rozwoju ciężkiej postaci zapalenia płuc *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP). Pacjent z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym może przyjmować Temozolomide SUN przez 42 dni w skojarzeniu z

- radioterapią. W takim przypadku lekarz przepisze leki pomagające zapobiec rozwojowi zapalenia płuc tego rodzaju (PCP).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku małej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych i płytek krwi albo problemów z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem bądź w trakcie leczenia. W trakcie leczenia krew pacjenta będzie często badana w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temozolomide SUN na krwinki. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu, zaprzestaniu lub zmianie leczenia. Może być także konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach niezbędne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temozolomide SUN.
 - Może występować niewielkie ryzyko innych zmian we krwi, w tym białaczki.
 - W razie wystąpienia nudności lub wymiotów, które są bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Temozolomide SUN (patrz punkt 4 „możliwe działania niepożądane”) lekarz, aby zapobiec wymiotom, może przepisać leki przeciwwymiotne. W przypadku częstych wymiotów przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia, należy zapytać lekarza o najlepszą porę przyjmowania leku Temozolomide SUN do czasu opanowania wymiotów. Jeśli wymioty występują po przyjęciu dawki leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
 - W razie wystąpienia gorączki lub objawów infekcji, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
 - Pacjenci w wieku powyżej 70 lat mogą być bardziej podatni na infekcje, występowanie siniaków lub krwawienia.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, może być niezbędne skorygowanie dawki leku Temozolomide SUN.

Ze względu na brak wystarczających danych, leku Temozolomide SUN nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

Lek Temozolomide SUN może wywoływać trwałą bezpłodność. Mężczyźni powinni stosować skuteczne sposoby antykoncepcji i unikać zapłodnienia partnerki przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się zasięgnąć porady odnośnie do przechowywania nasienia.

Stosowanie innych leków

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

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie należy stosować leku Temozolomide SUN podczas ciąży, chyba że lekarz uzna, że jest to bezwzględnie konieczne.

Osoby obu płci przyjmujące lek Temozolomide SUN powinny stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Temozolomide SUN” powyżej).

Podczas leczenia lekiem Temozolomide SUN, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Temozolomide SUN może wywoływać zmęczenie lub senność. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Temozolomide SUN

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

Dawkowanie i czas trwania leczenia

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Pacjenci z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym podlegają leczeniu dwufazowemu:

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

W fazie leczenia skojarzonego początkowa dawka leku Temozolomide SUN wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (dawka zwykle stosowana). Taka dawkę pacjent przyjmuje codziennie przez 42 do 49 dni, w skojarzeniu z radioterapią. Przyjmowanie leku Temozolomide SUN można opóźnić lub przerwać, zależnie od wyników morfologii krwi i tolerancji leku w fazie leczenia skojarzonego.

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

Następnie rozpoczyna się faza monoterapii.

W fazie monoterapii dawka i sposób przyjmowania leku Temozolomide SUN mogą być inne. Lekarz ustali właściwe dawkowanie leku dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymać do 6 okresów (cykli) leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Początkowa dawka to $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Pacjent będzie przyjmował nową dawkę leku Temozolomide SUN raz dziennie przez pierwsze 5 dni („dni dawkowania”) każdego cyklu. Przez następne 23 dni cyklu pacjent nie przyjmuje leku Temozolomide SUN. W ten sposób otrzymujemy 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

Cykl leczenia lekiem Temozolomide SUN trwa 28 dni.

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

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

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

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

Jak przyjmować lek Temozolomide SUN

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

Kapsułki należy przyjmować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed śniadaniem. Kapsułkę (kapsułki) należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody. Nie należy otwierać, zgniatać ani przegryzać kapsułek. W razie uszkodzenia kapsułki unikać kontaktu ze skórą, oczami i nosem. Jeśli jednak to nastąpi, obficie przemyć to miejsce.

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide SUN

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby kapsułek leku Temozolomide SUN niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Temozolomide SUN

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Temozolomide SUN może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

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

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

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

Działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane mogą występować z częstościami określonymi poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Temozolomide SUN w leczeniu skojarzonym z radioterapią w przypadku noworozpoznanego glejaka

U pacjentów przyjmujących lek Temozolomide SUN w skojarzeniu z radioterapią mogą wystąpić inne działania niepożądane niż u pacjentów przyjmujących tylko lek Temozolomide SUN. Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza:

Bardzo często: utrata apetytu, ból głowy, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca), nudności, wymioty, wysypka, wypadanie włosów, zmęczenie.

Często: zakażenia jamy ustnej, zakażenie rany, zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia), zwiększone stężenie glukozy we krwi, utrata masy ciała, zmiana stanu psychicznego lub pobudzenie, lęk/depresja, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja, zapominanie, trudności w koncentracji, bezsenność lub budzenie się w nocy, mrowienie, powstawanie siniaków, drżenie, zaburzenia lub utrata ostrości widzenia, widzenie podwójne, zaburzenia słuchu, duszności, kaszel, powstawanie zakrzepów krwi w nogach, zatrzymywanie płynu, obrzęk nóg, biegunka, ból żołądka lub brzucha, zgaga, rozstrój żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, częstomocz, nietrzymanie moczu, reakcja alergiczna, gorączka, uszkodzenie popromienne, opuchlizna twarzy, ból, zaburzenia smaku, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt często: objawy grypopodobne, czerwone plamki pod naskórkiem, pojawienie się obrzęku twarzy lub osłabienia mięśni, małe stężenie potasu we krwi, zwiększenie masy ciała, nagłe zmiany nastroju, omamy i zaburzenia pamięci, częściowe porażenie, zaburzenia koordynacji, trudności w przełykaniu, zaburzenia czucia, częściowa utrata wzroku, suchość lub ból oczu, głuchota, infekcja ucha środkowego, dzwonięcie w uszach, ból ucha, kołatanie serca (jeśli można wyczuć bicie serca), zakrzep krwi w płucach, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, przeziębienie lub grypa, rozdęcie żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, złuszczenie naskórka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, zmianę zabarwienia skóry,

zwiększona potliwość, uszkodzenie mięśni, ból pleców, trudności w oddawaniu moczu, krwawienie z pochwy, impotencja, brak miesiączki lub bolesne miesiączki, podrażnienie pochwy, ból piersi, uderzenia gorąca, dreszcze, odbarwienie języka, zaburzenia zmysłu powonienia, pragnienie, zaburzenia zębów.

Monoterapia lekiem Temozolomide SUN w przypadku wznowy lub progresji glejaka

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, które mogą wymagać interwencji lekarza.

Bardzo często: zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia lub limfopenia, małopłytkowość), utrata apetytu, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie (trudność w oddawaniu stolca).

Często: utrata masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, mrowienie, duszności, biegunka, ból brzucha, rozstrój żołądkowy, wysypka, świąd, wypadanie włosów, gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku.

Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia).

Rzadko: kaszel, infekcje, w tym zapalenie płuc.

Bardzo rzadko: zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wykwity skórne, reakcje alergiczne.

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej wysypki z obrzękiem skóry, w tym na dłoniach i podszewach, albo bolesnego zaczerwienienia skóry i (lub) pęcherzy na ciele lub w ustach. W razie wystąpienia takich objawów należy **natychmiast** zwrócić się do lekarza.

Podczas stosowania leku Temozolomide SUN odnotowano bardzo rzadkie przypadki niepożądanego działania na płuca. U pacjentów zazwyczaj występują duszności i kaszel. W razie zauważenia takich objawów należy zwrócić się do lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących Temozolomide SUN i podobne leki może wystąpić niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w tym białaczki.

Znane są przypadki hepatoksyczności, w tym zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemii, cholestazy i zapalenia wątroby.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TEMOZOLOMIDE SUN

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Temozolomide SUN

- Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ B), kwas winowy, kwas stearynowy,
otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan,
skład tuszu: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Temozolomide SUN i co zawiera opakowanie

Temozolomide SUN 250 mg, kapsułki twarde mają białą nieprzezroczystą częścią dolną i wieczko, z nadrukowanym na części dolnej czarnym tuszem napisem „893 i 250 mg”.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach ze szkła brunatnego., zawierających 5 lub 20 kapsulek. Wielkość opakowania: jedna butelka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas/Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Холандия
тел.: +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Hollandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Italia**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland
Tlf. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olandatel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

SUN Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Ολλανδία
τηλ. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/>.