

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTĪTATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg temozolomīda (temozolomide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra cietā kapsula satur 132,8 mg, 182,2 mg, 175,7 mg, 246 mg, 316,3 mg, 154,3 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Cietām kapsulām ir necaurspīdīgs balts korpuss, necaurspīdīgs zaļš vāciņš un uzdruka ar melnu tinti. Uz vāciņa ir uzdruka "Temodal". Uz korpusa ir uzdruka "5 mg", "20 mg", "100 mg", "140 mg", "180 mg", "250 mg", Schering-Plough logotips un divas svītras.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temodal ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēju multiformo glioblastomu ārstēšanai vienlaicīgi ar staru terapiju (ST) un pēc tam monoterapijas veidā,
- bērnu no 3 gadu vecuma, pusaudžu un pieaugušo pacientu ar ļaundabīgu gliomu, piemēram, multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocītomu ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temodal drīkst ordinēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvemšanas terapiju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

Temodal lieto kombinācijā ar lokālu staru terapiju (vienlaikus terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildus temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaikus terapijas fāze

TMZ lieto perorāli devā pa 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar lokālu staru terapiju (60 Gy nozīmē 30 frakcijās). Vienu reizi nedēļā pamatojoties uz hematoloģiskajiem un ne-hematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem TMZ lietošana var tikt izlaista vai vispār pārtraukta, bet devas lielums netiks samazināts. TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām) pie sekojošiem parametriem;

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;

- trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$;
- kopējais toksicitātes kritērijs (KTK) ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu).

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaikus terapijas fāzē ir kādu laiku jāizlaiž vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un ne-hematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

<i>1. tabula. TMZ devas izlaišana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgas staru un TMZ terapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas izlaišana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$\geq 0,5$ un $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocītu skaits	≥ 10 un $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 2. pakāpe	KTK 3. vai 4. pakāpe

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt pie sekojošiem parametriem: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$; KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc pabeigtas TMZ + ST fāzes, TMZ lietošanai tiek nozīmēti vēl 6 monoterapijas cikli.

1. cikla devas (monoterapija) ir 150 mg/m^2 vienreiz dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m^2 , ja KTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2 . pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu tā paliek nemainīga 200 mg/m^2 dienā pirmās 5 dienas katrā nākošajā ciklā, izņemot gadījumos, ja tiek novērotas toksicitātes pazīmes. Devu samazināšanu un pārtraukšanu monoterapijas fāzē ir jāveic saskaņā ar 2. un 3. tabulas rādītājiem.

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic 22. dienā (21. dienu pēc pirmās TMZ devas). Deva ir jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc saskaņā ar 3. tabulas rādītājiem.

<i>2. tabula. TMZ devu līmeņi monoterapijas fāzē</i>		
Devas līmenis	TMZ deva ($\text{mg/m}^2/\text{dienā}$)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Deva 1. cikla laikā
1	200	Deva 2.-6. cikla laikā, ja nav novērota toksicitāte

<i>3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana līdz 1 devas līmenim ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$< 1,0 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	$< 50 \times 10^9/l$	Skatīt piezīmi b
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 3. pakāpe	KTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmenis ir redzams 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m^2), un ja rezultāti ir ar nevēlamu toksicitāti;

- ir tāda pati kā 3. pakāpe ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu), un tā atkārtojas pēc devas samazināšanas.

Pieaugušie un bērni līdz 3 gadu vecumam vai vecāki ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu:

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto perorāli 200 mg/m² reizi dienā pirmās 5 dienas, pēc tam ir 23 dienas ilgs ārstēšanas pārtraukums (kopā 28 dienas). Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju, sākumdeva ir 150 mg/m² reizi dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā sekojošās 5 dienas, ja nav hematoloģiska toksiskuma pazīmju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

3 gadus veciem vai vecākiem bērniem TMZ lieto tikai atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas gadījumā. Lietošanas pieredze šiem bērniem ir ļoti minimāla (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). TMZ drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

TMZ farmakokinētika bija līdzīga pacientiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par TMZ lietošanu pacientiem ar smagiem aknu (C klase pēc *Child* (Čailda) klasifikācijas) vai nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā TMZ farmakokinētiskās īpašības, pacientiem ar smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāsamazina. Tomēr šiem pacientiem TMZ jālieto uzmanīgi.

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā pacientu populācijas no 19-78 gadu vecumam farmakokinētikas analīzi, vecums neietekmē TMZ klīrensu. Tomēr gados vecākiem pacientiem (> 70 gadu vecumu) novēroja paaugstinātu neitropēnijas un trombocitopēnijas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Temodal cietās kapsulas jālieto tukšā dūšā.

Kapsulas jānorij veselā veidā, uzderot glāzi ūdens, tās nedrīkst atvērt vai sakost.

Ja pēc devas lietošanas rodas vemšana, šajā dienā nedrīkst lietot otro devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pneumocystis jirovecii pneimonija

Pacienti, kuri saņēma vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu ilgā eksperimentālā pētījumā, uzrādīja ievērojamu risku *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) attīstībai. Tāpēc ir nepieciešami profilaktiski pasākumi pret PCP visiem pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu laikā

(maksimālais dienu skaits 49) neatkarīgi no limfocītu skaita. Ja novēro limfopēniju, tiek turpināti profilakses pasākumi līdz limfopēnijas pazīmes izzūd, vai tās pakāpe ≤ 1 .

Lietojot TMZ pēc ilgstošākas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr, neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir stingri jānovēro, lai konstatētu PCP attīstību. Pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem, ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem.

Hepatotoksicitāte

Saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tajā skaitā letālu aknu mazspēju, pacientiem, kas ārstēti ar TMZ (skatīt 4.8 apakšpunktu). Aknu funkcionālie testi jāizdara pirms terapijas uzsākšanas. Ja tie ir izmainīti, ārstam, pirms temozolomīda nozīmēšanas, jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība, ņemot vērā iespējamo letālo aknu mazspēju. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāizdara pēc katra ārstēšanas cikla. Pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem, ārstam jānovērtē ieguvums/risks turpmākai terapijai. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

Ļoti retos gadījumos novēroja mielodisplastisko sindromu un sekundārus ļaundabīgus audzējus, tai skaitā mieloleikozi (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pretvemšanas terapija.

TMZ lietošana ļoti bieži ir saistīta ar sliktu dūšu un vemšanu. Pirms vai pēc TMZ lietošanas var nozīmēt pretvemšanas terapiju.

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Pretvemšanas profilakse ir ieteicama pirms vienlaicīgas fāzes uzsākšanas, un tā ir stingri ieteikta monoterapijas fāzē.

Pacienti ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

Pacientiem, kuriem iepriekšējos ārstēšanas ciklos bijusi smaga (3. vai 4. pakāpes) vemšana, var būt nepieciešama pretvemšanas terapija.

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī vienlaicīga zāļu, kas izraisa aplastisku anēmiju, lietošana, ieskaitot karbamazepīnu, fenitoīnu un sulfametoksazolu/trimetoprimu. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC kļūst $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 4.2 apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 un 200 mg/m^2 . Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m^2 .

Pediatriskā populācija

Nav klīniskas pieredzes par TMZ lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam. Pieredze par preparāta lietošanu vecākiem bērniem un pusaudžiem ir ļoti neliela (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadus veciem)

Gados vecākiem pacientiem ir palielināts neitropēnijas un trombocitopēnijas risks, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tādēļ gados vecākiem pacientiem TMZ jālieto īpaši uzmanīgi.

Lietošana vīriešiem

Ar TMZ ārstēts vīrietis ir jābrīdina, ka viņš nedrīkst radīt bērnu 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas saņemšanas un viņam pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.6 apakšpunktu)

Laktoze

Zāles satur laktozi. Pacienti ar tādām retām iedzimtām problēmām kā galaktozes nepanesamība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi, nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Atsevišķā I fāzes pētījumā lietojot TMZ vienlaikus ar ranitidīnu, TMZ uzsūkšanās apjoms vai tā aktīvā metabolīta - monometiltriazenoimidazola karboksamīda (MTIK) iedarbība nemainījās.

Lietojojot TMZ vienlaikus ar uzturu, C_{max} samazinājās par 33 % un laukums zem līknes (AUC) – par 9 %.

Tā kā nevar noliegt C_{max} pārmaiņu klīnisko nozīmību, Temodal jālieto tukšā dūšā.

Ņemot vērā II fāzes pētījumos veikto populācijas farmakokinētikas analīzi, lietošana vienlaikus ar deksametazonu, prochlorperazīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, ondansetronu, H_2 receptoru antagonistiem vai fenobarbitālu nemaina TMZ klīrensu. Lietošana vienlaikus ar valproiskābi nedaudz, bet statistiski nozīmīgi samazināja TMZ klīrensu.

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu TMZ ietekmi uz citu zāļu metabolismu vai elimināciju. Tomēr, tā kā TMZ netiek metabolizēts aknās un vāji saistās ar olbaltumvielām, tam nav raksturīga ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku (skatīt 5.2 apakšpunktu).

TMZ lietošana kombinācijā ar citiem kaulu smadzenes nomācošiem līdzekļiem var palielināt kaulu smadzeņu nomākuma risku.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par grūtniecēm. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m^2 TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku iedarbību uz augli (skatīt 5.3 apakšpunktu). Temodal nedrīkst lietot sievietēm grūtniecības laikā. Ja jāapsver preparāta lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai TMZ izdalās ar mātes pienu cilvēkam, tādēļ TMZ terapijas laikā bērna barošanu ar krūti ir ieteicams pārtraukt.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības TMZ lietošanas laikā.

Vīriešu auglība

TMZ var būt genotoksiska iedarbība, tādēļ ar to ārstētie vīrieši nedrīkst radīt bērnu 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas saņemšanas un viņiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TMZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus noguruma un miegainības dēļ (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu pieredze

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ kombinācijā ar ST vai monoterapijā pēc pirmreizēji diagnosticētas multiformās glioblastomas ST vai monoterapijā pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu, ļoti bieži sastopamas šādas nevēlamas blakusparādības: slikta dūša, vemšana, aizcietējums, anoreksija, galvassāpes un nogurums. Par krampjiem ļoti bieži ziņots pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu, kuri saņem monoterapiju, bet par izsitumiem ļoti bieži ziņots pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu, kuri saņem TMZ vienlaikus ar ST, kā arī monoterapijā, un bieži ziņots pacientiem ar recidivējošu gliomu. Lielāko daļu hematoloģiska rakstura blakusparādību abu indikāciju gadījumā novēroja bieži vai ļoti bieži (4. un 5.tabula); 3. un 4. pakāpes laboratorisko rezultātu biežums norādīts pēc katras tabulas.

Tabulās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu klases sistēmas un biežuma. Tās ir sagrupētas pēc sekojošiem parametriem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$); reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

4. tabulā ir uzskaitītas neparedzētās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas ārstēšanas procesā pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu vienlaicīgas terapijas un monoterapijas fāzes laikā.

<i>4. tabula.</i>		
<i>Neparedzētās blakusparādības, kas tika novērotas ārstēšanas procesā pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu vienlaicīgas un monoterapijas laikā.</i>		
Orgānu sistēmu klasifikācija	TMZ + vienlaicīga ST n=288*	TMZ monoterapija n=244
Infekcijas un infestācijas		
Bieži:	Infekcija, <i>herpes simplex</i> , brūču infekcija, faringīts, mutes kandidoze	Infekcija, mutes kandidoze
Retāk:		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , gripai līdzīgi simptomi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Bieži:	Neitropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija	Febrila neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija

Retāk:	Febrila neitropēnija, anēmija	Limfopēnija, petehijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Retāk:	Kušingoīds	Kušingoīds
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži:	Anoreksija	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija, samazināts svars	Samazināts svars
Retāk:	Hipokaliēmija, sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās, svara pieaugums	Hiperglikēmija, svara pieaugums
Psihiskie traucējumi		
Bieži:	Nemiers, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs	Nemiers, depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs
Retāk:	Uzbudinājums, apātija, uzvedības traucējumi, depresija, halucinācijas	Halucinācijas, amnēzija
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži:	Galvassāpes	Krampji, galvassāpes
Bieži:	Krampji, samaņas zudums, miegainība, runas spēju zudums, līdzsvara traucējumi, reibonis, apmulsums, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, neiropātija, parestēzija, runas traucējumi, trīce	Hemiparēze, runas spēju zudums, līdzsvara traucējumi, miegainība, apmulsums, reibonis, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, disfāzija, neiroloģiski traucējumi, neiropātija, perifērā neiropātija (neprecizēta), parestēzija, runas traucējumi, trīce
Retāk:	Epileptisks stāvoklis, ekstrapiramidālie traucējumi, hemiparēze, ataksija, izziņas traucējumi, disfāzija, izmainīta gaita, hiperestēzija, hipoestēzija, neiroloģiskie traucējumi (neprecizēti), perifērā neiropātija	Hemiplēģija, ataksija, koordinācijas traucējumi, izmainīta gaita, hiperestēzija, traucētas maņu orgānu funkcijas
Acu bojājumi		
Bieži:	Neskaidra redze	Redzes lauka defekti, neskaidra redze, redzes dubultošanās
Retāk:	Hemianopsija, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, redzes lauka defekti, sāpes acīs	Samazināts redzes asums, sāpes acīs, sausas acis
Ausu un labirinta bojājumi		
Bieži:	Dzirdes traucējumi	Dzirdes traucējumi, troksnis ausīs
Retāk:	Vidusauss iekaisums, troksnis ausīs, hiperakūzija, sāpes ausīs	Kurlums, galvas reibonis, sāpes ausīs

Sirds funkcijas traucējumi		
Retāk:	Paātrināta sirdsdarbība	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Bieži:	Asinsizplūdums, tūska, kāju tūska	Asinsizplūdums, dziļo vēnu tromboze, kāju tūska
Retāk:	Cerebrālā hemorāģija, hipertoniya	Plaušu embolija, tūska, perifērā tūska
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Bieži:	Aizdusa, klepus	Aizdusa, klepus
Retāk:	Pneimonija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, deguna nosprostojums	Pneimonija, sinusīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži:	Aizcietējums, slikta dūša, vemšana	Aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	Stomatīts, caureja, sāpes vēderā, dispepsija, disfāģija	Stomatīts, caureja, dispepsija, disfāģija, sausuma sajūta mutē
Retāk:		Vēdera uzpūšanās, fekāliju nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi (neprecizēti), gastroenterīts, hemoroīdi
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži:	Izsitumi, alopēcija	Izsitumi, alopēcija
Bieži:	Dermatīts, sausa āda, eritēma, nieze	Sausa āda, nieze
Retāk:	Ādas lobīšanās, fotosensitivitātes reakcijas, atipiska pigmentācija	Eritēma, atipiska pigmentācija, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Bieži:	Muskuļu nespēks, artralģija	Muskuļu nespēks, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos, mialģija
Retāk:	Miopātija, sāpes mugurā, sāpes muskuļos un kaulos, mialģija	Miopātija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži:	Bieža urinēšana, urīna nesaturēšana	Urīna nesaturēšana
Retāk:		Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		
Retāk:	Impotence	Asiņošana no maksts, menorāģija, amenoreja, vaginīts, sāpes krūtīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži:	Nogurums	Nogurums
Bieži:	Alerģiska reakcija, drudzis,	Alerģiska reakcija, drudzis,

	starojuma izraisīti bojājumi, sejas tūska, sāpes, izmainīta garšas sajūta	starojuma izraisīti bojājumi, sāpes, izmainīta garšas sajūta
Retāk:	Astēnija, pietvīkums, karstuma viļņi, pavājinātas organisma aizsargspējas, drebuļi, mēles krāsas izmaiņas, parosmija, slāpes	Astēnija, sejas tūska, sāpes, pavājinātas organisma aizsargspējas, drebuļi, zobu bojājumi
Izmeklējumi		
Bieži:	Paaugstināta ALAT koncentrācija	Paaugstināta ALAT koncentrācija
Retāk:	Paaugstinās aknu fermentu koncentrācija, paaugstinās gamma GT koncentrācija, paaugstinās ASAT koncentrācija	

*Pacients, kas bija randomizēts tikai ST (staru terapijas) grupā, saņēma TMZ + ST.

Laboratorijas izmeklējumi

Lietojot citotoksiskos līdzekļos, kuri ir zināmi ar devu ierobežojošo toksicitāti, tai skaitā arī TMZ, tika novērota mielosupresija (neitropēnija un trombocitopēnija). Apvienojot laboratorisko rādītāju novirzes un nevēlamās blakusparādības vienlaicīgas terapijas un monoterapijas fāzēs, 3. un 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita novirzes, tai skaitā arī neitropēnijas gadījumus, novēroja 8 % pacientu. 3. un 4. pakāpes trombocītu skaita novirzes, tai skaitā trombocitopēnijas gadījumus, novēroja 14 % pacientu, kuri saņēma TMZ.

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Klīniskos pētījumos biežāk novērotās ārstēšanas izraisītās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi, īpaši – slikta dūša (43 %) un vemšana (36 %). Šīs reakcijas parasti bija 1. vai 2. pakāpes (0 – 5 vemšanas epizodes 24 stundu laikā), pārgāja pašas vai bija viegli novēršamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Smagu sliktas dūšas un vemšanas gadījumu sastopamība bija 4 %.

5. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas tika novērotas atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas klīniskajos pētījumos un iegūtas ziņojumos par Temodal pēcreģistrācijas lietošanas novērojumiem.

5. tabula. Ar atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības	
Infekcijas un infestācijas	
Reti:	Oportunistiskas infekcijas, tai skaitā PCP
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Neitropēnija vai limfopēnija (3.-4. pakāpe), trombocitopēnija (3.-4. pakāpe)
Retāk:	Pancitopēnija, anēmija (3.-4. pakāpe), leukopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes

Bieži:	Miegainība, reibonis, parestēzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Vemšana, slikta dūša, aizcietējumi
Bieži:	Caureja, sāpes vēderā, dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Izsitumi, nieze, alopēcija
Ļoti reti:	<i>Erythema multiforme</i> , eritroderma, nātrene, eksantēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Nogurums
Bieži:	Drudzis, astēnija, drebuļi, vājums, sāpes, garšas sajūtas pārmaiņas
Ļoti reti:	Alerģiskas reakcijas, t.sk. anafilakse, angioneirotiska tūska

Laboratoriskie rezultāti

Pacientiem, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19 % un 17 % gadījumu. Tas bija par iemeslu hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8 % un 4 % gadījumu. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo krīzi 21. un 28. dienā) un ātri izzuda – parasti 1 – 2 nedēļu laikā. Nekonstatēja kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes. Trombocitopēnijas gadījumā var pieaugt asiņošanas risks, neitropēnijas vai leukopēnijas gadījumā var pieaugt inficēšanās risks.

Dzimums

Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi klīniskā pētījuma datiem, bija pieejama informācija par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem, un 110 sievietēm un 174 vīriešiem bija pieejama informācija par mazāko trombocītu skaitu. Pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnijas ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) biežums sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, bija lielāks – 12 %, salīdzinot ar 5 %, tāpat kā trombocitopēnijas ($< 20 \times 10^9/l$) biežums – 9 %, salīdzinot ar 3 %. 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8 % sieviešu un 4 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8 % sieviešu un 3 % vīriešu pirmajā terapijas ciklā. Pētījumā ar 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu.

Pediātriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu smadzeņu gliomu vai recidivējošu augstas pakāpes astrocitomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to vienreiz dienā 5 dienas ik pēc 28 dienām. Kaut gan dati ir ierobežoti, paredzams, ka bērniem būs tāda pati zāļu panesība kā pieaugušajiem. TMZ drošība bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, nav noteikta.

Pēcregistrācijas pieredze

Sekojošas nopietnas blakusparādības tika konstatētas pēcregistrācijā:

<i>6. tabula Blakusparādību ziņojumu par temozolomīdu kopsavilkums pēcregistrācijā[†]</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti:	Ilgstoša pancitopēnija, aplastiskā anēmija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Ļoti reti:	Mielodisplastiskais sindroms (MDS), sekundārs ļaundabīgais audzējs, tai skaitā mieloleikoze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Intersticiāls pneimonīts/pneimonīts, plaušu fibroze, elpošanas mazspēja*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija, holestāze, hepatīts
Ļoti reti:	Aknu bojājumi, aknu mazspēja*
Ādas un zemādas audu bojājumi:	
Ļoti reti:	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa - Džonsa sindroms

* tajā skaitā gadījumi ar letālu iznākumu

† Gadījumi klasificēti atbilstoši Orgānu sistēmu klasifikācijai un pēcreģistrācijas produktu izmantošanai

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem klīniski tika izvērtētas sekojošas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m² (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja pie jebkuras devas, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi pie augstākām devām. Pārsniedzot 10 000 mg (kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu darbības traucējumi un nāve. Ir arī ziņots par nelabvēlīgām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tajā skaitā par kaulu smadzeņu nomākumu, ar vai bez infekcijas, dažos gadījumos smagu un ilgstošu, kā rezultātā iestājusies nāve. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams hematoloģisko rādītāju novērtējums. Ja nepieciešams, jānodrošina uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi - citi alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01A X03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos tiek ātri ķīmiski pārveidots par aktīvu savienojumu monometiltriazenimidazola karboksamīdu (MTIK). Uzskata, ka MTIK citotoksiskums galvenokārt saistīts ar guanīna O⁶ pozīcijas alkilēšanu, kā arī papildus ar N⁷ pozīcijas alkilēšanu. Radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

Klīniskā efektivitāte un drošība

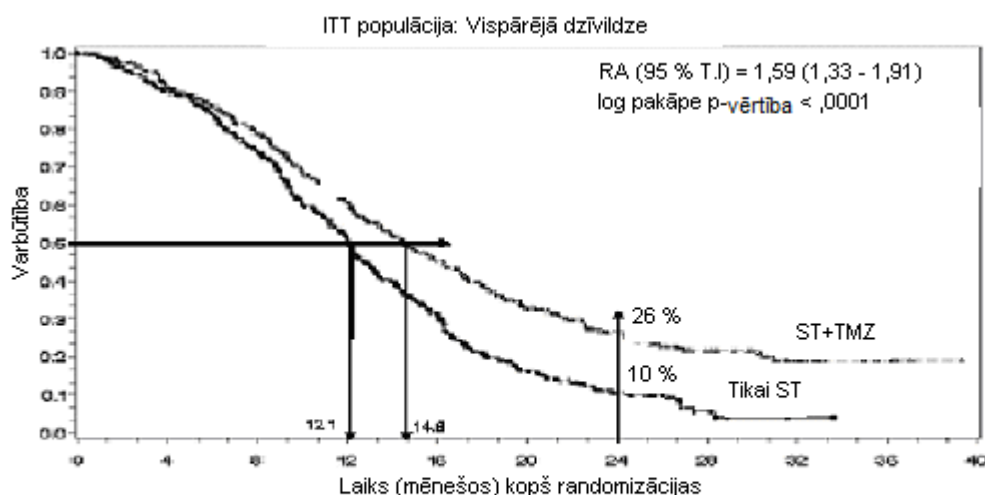
Pirmreizēja multiformā glioblastoma

573 pacienti tika izvēlēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām, TMZ + ST (n=287) vai tikai vienu pašu ST (n=286). Pacienti, kuriem bija paredzēta TMZ + ST, saņēma vienlaikus TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā un uzsāka ST pirmajā dienā un turpināja ST līdz pat pēdējai 42 dienai (maksimāli

49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija ($150 - 200 \text{ mg/m}^2$) no 1-5 dienai 28 dienu ciklā, pavisam kopā šādi 6 cikli, kurus uzsāka 4. nedēļā pēc ST beigšanas. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. TMZ un ST laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

TMZ tika nozīmēts kā glābšanas terapija nākošajā fāzē 161 pacientam no 282 (57 %), kuri bija pakļauti tikai ST, un arī 62 pacientiem no 277 (22 %), kuri saņēma TMZ + ST.

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (95 % TI RA = 1,33 - 1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ lietošanai. Paredzamā 2 gadu un vairāk dzīvildze varbūtība ir augstāka lietojot ST + TMZ (26 %, salīdzinot ar 10 %). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu, uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabojumu salīdzinājumā tikai ar vienu pašu ST (1. zīmējums).



1. zīmējums Kaplana – Meijera kopējās dzīvildzes grafiks (ITT populācijai)

Pētījuma rezultāti nebija konsekventi pacientu ar sliktiem funkcionālā stāvokļa rādītājiem (PVO FS=2, n=70) apakšgrupās, kur kopējā dzīvildze un laiks līdz slimības progresēšanai bija līdzīgs abās grupās. Tomēr šajās pacientu grupās nav konstatēts nevēlams risks.

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Datus par klīnisko efektivitāti pacientiem ar *glioblastoma multiforme* (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, ieguva divos klīniskos pētījumos lietojot TMZ perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29 % iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs bija nejaušināts, ar salīdzināmu preparātu aktīvi kontrolēts pētījums ar TMZ un prokarbazīnu kopumā ar 225 pacientiem (67 % iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19 %, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildreakcija, nosakot pēc MR izmeklēšanas, bija 8 %.

Nejausinātā aktīvi kontrolētā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem TMZ grupā bija ievērojami lielāks nekā prokarbazīna grupā (attiecīgi 21 %, salīdzinot ar 8 %, H₁ kvadrāta testa $p = 0,008$), vidējais PFS bija attiecīgi 2,89 un 1,88 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,0063$). TMZ grupā vidējā dzīvildze bija 7,34 mēneši, bet prokarbazīna grupā – 5,66 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,33$). Pēc

6 mēnešiem izdzīvojušo pacientu daļa TMZ grupā bija ievērojami lielāka (60 %) nekā prokarbazīna grupā (44 %) (Hī kvadrāta testa $p = 0,019$). Pacienti, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju, ieguvumu konstatēja, ja $KFS \geq 80$.

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ bija labāki nekā prokarbazīnam, tāpat kā dati par laiku līdz funkcionālā stāvokļa pasliktināšanai (samazināšanās līdz $KFS < 70$ vai samazināšanās vismaz par 30 punktiem). Vidējais laiks līdz progresēšanai šiem mērķa kritērijiem TMZ grupā bija par 0,7 līdz 2,1 mēnešiem ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01$ līdz 0,03).

Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astroцитomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46 %. Vidējais PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildreakcijas pakāpe, ņemot vērā galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35 % (13 CR un 43 PR) populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT) $n=162$. 43 pacientiem bija stabila slimība. 6 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem ITT populācijā bija 44 % ar vidējo dzīvildzi bez traucējumiem 4,6 mēneši. Šie rezultāti bija līdzīgi, kā vērtējot laiku bez slimības progresēšanas pazīmēm. Sasniedzot radioloģiski objektīvi apstiprinātu atbildreakciju vai saglabājot stāvokli bez slimības progresēšanas pazīmēm, dzīves kvalitāte pārliecinoši saglabājās vai uzlabojās.

Pediatriskā populācija

Iekšķīga TMZ lietošana tika pētīta bērniem (vecumā no 3-18 gadiem) ar atkārtotu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai atkārtotu augsti diferencētu astroцитomu lietojot 5 dienas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie fizioloģiska pH TMZ vispirms hidrolizējas spontāni līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-amino-imidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas zināms kā starpprodukts purīna un nukleīnskābju biosintēzē, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O^6 un N^7 pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC, MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23 %. *In vivo* MTIK $t_{1/2}$ bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir no 0,5 līdz 1,5 stundām). 7 dienas pēc ^{14}C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārnījumiem izdalījās vidēji 0,8 % ^{14}C , kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Sadalījums

TMZ vāji saistās ar olbaltumvielām (10 % līdz 20 %), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar līdzekļiem, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

PET pētījumi ar cilvēkiem un pirmsklīniskie dati liecina, ka TMZ ātri šķērso hematoencefālisko barjeru un ir nosakāms cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Nokļūšanu CSŠ apstiprināja vienam pacientam; preparāta daudzums CSŠ, ņemot vērā TMZ AUC, bija aptuveni 30 % no līmeņa plazmā, kas atbilst ar dzīvniekiem iegūtiem datiem.

Eliminācija

Plazmas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 1,8 stundas. ^{14}C eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm. Pēc perorālas lietošanas 24 stundu laikā aptuveni 5 % līdz 10 % devas konstatēti nemainītā veidā urīnā, atlikusī daļa izdalās temozolomīda skābes, 5-aminoimidazola-4-karboksamīda (AIK) vai neidentificētu polāru metabolītu veidā.

Koncentrācija plazmā palielinās atkarā no devas. Plazmas klīrenss, sadales tilpums un pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

Veicot TMZ farmakokinētikas datu analīzi populācijai, konstatēja, ka TMZ plazmas klīrenss nav atkarīgs no vecuma, nieru darbības vai tabakas lietošanas. Atsevišķā farmakokinētikas pētījumā farmakokinētiskās īpašības plazmā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīgas kā pacientiem ar normālu aknu darbību.

Bērniem AUC bija lielāks nekā pieaugušiem pacientiem, taču maksimālā panesamā deva (MTD) bērniem un pieaugušiem bija 1 000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), 3 un 6 ciklu toksiskuma pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksiskuma mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60 % līdz 100 % pārbaudīto žurku un suņu, attīstījās tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamo ietekmi uz vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija pieskaitāmas pie letālām devām, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, uzskata, ka šai atradei klīnikā nav būtiskas nozīmes.

TMZ ir embriotoksisks, teratogēns un genotoksisks alkilējošs līdzeklis. TMZ žurkām un suņiem ir toksiskāks nekā cilvēkam, klīniskā deva aptuveni atbilst minimālai letālai devai žurkām un suņiem. No devas atkarīga leukocītu un trombocītu skaita mazināšanās ir jutīgs toksiskuma rādītājs. 6 ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tostarp piena dziedzeru karcinomu, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifērisko asiņu limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildreakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

bezūdens laktoze,
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,
cietes nātrija glikolātu A tips,
vīnskābe,
stearīnskābe.

Kapsulas apvalks:

želatīns,

titāna dioksīds (E 171),
nātrija laurilsulfāts,
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),
indigokarmīns (E 132),

Apdruka:

šellaka,
propilēnglikols,
attīrīts ūdens,
amonija hidroksīds,
kālija hidroksīds
melns dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudeles iepakojums

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Maisiņa iepakojums

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudeles iepakojums

1. tipa dzintarkrāsas stikla pudelītēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, pa 5 vai 20 kapsulām.

Kartona iepakojumā ir viena pudele

Maisiņa iepakojums

Maisiņš sastāv no lineāra zemas cietības polietilēna (visdziļākais slānis), alumīnija un polietilēna tereftalāta.

Katrs maisiņš satur 1 cieto kapsulu un ir ievietots kartona kastītē.

Kartona kastīte satur 5 vai 20 cietās kapsulas, kas katra ir ievietota atsevišķā noslēgtā maisiņā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Kapsulas nedrīkst atvērt. Ja kapsula ir bojāta, izvairieties no tajā esošā pulvera nokļūšanas uz ādas un gļotādām. Ja Temodal nonāk saskarsmē ar ādu vai gļotādu, nekavējoties nomazgājiet visu skarto apvidu ar ūdeni un ziepēm.

Pacients ir jābrīdina, ka kapsulas jāuzglabā bērniem nepieejamā un neredzamā vietā, vislabāk noslēgtā skapī. Nejauši ieēdot tās, bērniem var būt letālas sekas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Lielbritānija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/001 -022

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 26. janvāris.

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. janvāris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTĪTATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg temozolomīda.

Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīdums infūzijām satur 2,5 mg temozolomīda.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katrs flakons satur 2,4 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Temodal ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar pirmreizēju multiformo glioblastomu ārstēšanai vienlaicīgi ar staru terapiju (ST) un pēc tam monoterapijas veidā;
- bērnu no 3 gadu vecuma, pusaudžu un pieaugušo pacientu ar ļaundabīgu gliomu, piemēram, multiformo glioblastomu vai anaplastisko astrocitomu ārstēšanai, ja pēc standartterapijas konstatēts recidīvs vai audzēja progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Temodal drīkst ordinēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze smadzeņu audzēju onkoloģiskajā ārstēšanā.

Var nozīmēt pretvemšanas terapija (skatīt 4.4 apakšpunktu)

Devas

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu

Temodal lieto kombinācijā ar lokālu staru terapiju (vienlaikus terapijas fāze), pēc tam veicot līdz 6 papildus temozolomīda (TMZ) monoterapijas cikliem (monoterapijas fāze).

Vienlaikus terapijas fāze

TMZ lieto devā pa 75 mg/m² dienā 42 dienas vienlaicīgi ar lokālu staru terapiju (60 Gy nozīmē 30 frakcijās). Vienu reizi nedēļā pamatojoties uz hematoloģiskajiem un ne- hematoloģiskajiem toksicitātes kritērijiem TMZ lietošana var tikt izlaista vai vispār pārtraukta, bet devas lielums netiks samazināts.

TMZ devu var turpināt lietot visas 42 dienas (līdz 49 dienām) pie sekojošiem parametriem:

- absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$;

- Kopējais Toksicitātes Kritērijs (KTK) ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu).

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic katru nedēļu. TMZ lietošana vienlaikus terapijas fāzē ir kādu laiku jāizlaiž vai vispār jāpārtrauc, ja hematoloģiskie un ne-hematoloģiskie toksicitātes kritēriji ir tādi, kā norādīti 1. tabulā.

<i>1. tabula. TMZ devas izlaišana vai lietošanas pārtraukšana vienlaicīgas staru un TMZ terapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas izlaišana ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	≥ 0,5 un < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocītu skaits	≥ 10 un < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 2. pakāpe	KTK 3. vai 4. pakāpe

a: vienlaicīgu ārstēšanu ar TMZ var turpināt pie sekojošiem parametriem: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ≥ 1,5 x 10⁹/l; trombocītu skaits ≥ 100 x 10⁹/l; KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei ≤ 1. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu)

Monoterapijas fāze

Četras nedēļas pēc pabeigtas TMZ + ST fāzes, TMZ lietošanai tiek nozīmēti vēl 6 monoterapijas cikli.

1. cikla devas (monoterapija) ir 150 mg/m² vienreiz dienā 5 dienas, kurām seko 23 dienu cikls bez ārstēšanas. Uzsākot 2. cikla ārstēšanu, deva ir jāpalielina līdz 200 mg/m², ja KTK ne-hematoloģiskā toksicitāte 1. ciklā ir ≤ 2. pakāpi (izņemot alopēciju, sliktu dūšu un vemšanu), absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) ir ≥ 1,5 x 10⁹/l un trombocītu skaits ir ≥ 100 x 10⁹/l. Ja devu nepalielina 2. ciklā, tad to nedrīkst darīt arī nākošajos ciklos. Palielinot devu tā paliek nemainīga 200 mg/m² dienā pirmās 5 dienas katrā nākošajā ciklā, izņemot gadījumos, ja tiek novērotas toksicitātes pazīmes. Devu samazināšanu un pārtraukšanu monoterapijas fāzē ir jāveic saskaņā ar 2. un 3. tabulas rādītājiem.

Ārstēšanas laikā pilna asins analīze ir jāveic 22. dienā (21. dienu pēc pirmās TMZ devas). Deva ir jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc saskaņā ar 3. tabulas rādītājiem.

<i>2. tabula. TMZ devu līmeņi monoterapijas fāzē</i>		
Devas līmenis	TMZ deva (mg/m ² /dienā)	Piezīme
-1	100	Samazināta iepriekšējās toksicitātes gadījumā
0	150	Devu 1. cikla laikā
1	200	Devu 2.-6. cikla laikā, ja nav novērota toksicitāte

<i>3. tabula. TMZ devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana monoterapijas laikā</i>		
Toksicitāte	TMZ devas samazināšana līdz 1 devas līmenim ^a	TMZ lietošanas pārtraukšana
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
Trombocītu skaits	< 50 x 10 ⁹ /l	Skatīt piezīmi b
KTK ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu)	KTK 3. pakāpe	KTK 4. pakāpe ^b

a: TMZ devu līmenis ir redzams 2. tabulā.

b: TMZ lietošana ir jāpārtrauc, ja:

- devu līmenis ir -1 (100 mg/m²), un ja rezultāti ir ar nevēlamu toksicitāti;

- ir tāda pati kā 3. pakāpe ne-hematoloģiskai toksicitātei (izņemot alopēciju, sliktu dūšu, vemšanu), un tā atkārtojas pēc devas samazināšanas.

Pieaugušie un bērni līdz 3 gadu vecumam vai vecāki ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu:

Ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas. Pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar ķīmijterapiju, TMZ lieto 200 mg/m² reizi dienā pirmās 5 dienas, pēc tam ir 23 dienas ilgs ārstēšanas pārtraukums (kopā 28 dienas). Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju, sākumdeva ir 150 mg/m² reizi dienā, otrā ciklā devu palielinot līdz 200 mg/m² vienreiz dienā sekojošās 5 dienas, ja nav hematoloģiska toksiskuma pazīmju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

3 gadus veciem vai vecākiem bērniem TMZ lieto tikai atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas gadījumā. Lietošanas pieredze šiem bērniem ir ļoti minimāla (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). TMZ drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

TMZ farmakokinētika bija līdzīga pacientiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par TMZ lietošanu pacientiem ar smagiem (C klase pēc Child (Čailda) klasifikācijas) vai nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā TMZ farmakokinētiskās īpašības, pacientiem ar smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāsamazina. Tomēr šiem pacientiem TMZ jālieto uzmanīgi.

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā pacientu populācijas no 19-78 gadu vecumam farmakokinētikas analīzi, vecums neietekmē TMZ klīrensu. Tomēr gados vecākiem pacientiem (> 70 gadu vecumu) novēroja paaugstinātu neitropēnijas un trombocitopēnijas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst ievadīt **tikai intravenozas infūzijas veidā**. Ievadīt citādā veidā, piemēram, intratekāli, intramuskulāri vai subkutāni **nav atļauts**. No Temodal pulvera pagatavoto 2,5 mg/ml infūziju šķīdumu var ievadīt caur to pašu i.v. sistēmu, caur kuru ievada 0,9 % nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Tas nav saderīgs ar dekstrozes šķīdumiem.

Piemērota TMZ deva ar sūkņa palīdzību ir jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Tāpat kā citu līdzīgu ķīmijterapeitisko preparātu lietošanas gadījumos, ieteicams ievērot piesardzību, lai izvairītos no preparāta ekstravazācijas. Pacientiem, kuri ir saņēmuši Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai, injekcijas vietā ir aprakstītas lokāla rakstura nevēlamas blakusparādības, kas lielākajā daļā gadījumu ir bijušas vieglas un īslaicīgas. Preklīnisko pētījumu laikā paliekoši audu bojājumi nav novēroti (skatīt 4.8 un 5.3 apakšpunktu).

Temodal ir pieejams arī cieto kapsulu formā (iekšķīgai lietošanai). Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas ievadīts 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ir bioekvivalents kapsulu formai (skatīt 5.2 apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret dakarbazīnu (DTIC).

Smags kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pneumocystis jirovecii pneimonija

Pacienti, kuri saņēma vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu ilgā eksperimentālā pētījumā, uzrādīja ievērojamu risku *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) attīstībai. Tāpēc ir nepieciešami profilaktiski pasākumi pret PCP visiem pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu TMZ un ST 42 dienu laikā (maksimālais dienu skaits 49) neatkarīgi no limfocītu skaita. Ja novēro limfopēniju, tiek turpināti profilakses pasākumi līdz limfopēnijas pazīmes izzūd, vai tās pakāpe ≤ 1 .

Lietojot TMZ pēc ilgstošākas dozēšanas shēmas, PCP sastopamība var būt lielāka. Tomēr, neatkarīgi no izmantotās shēmas visi pacienti, kuri saņem TMZ, īpaši pacienti, kuri saņem steroīdus, ir stingri jānovēro, lai konstatētu PCP attīstību. Pacientiem, kuri lietoja TMZ, it īpaši kombinācijā ar deksametazonu vai citiem steroīdiem, ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem.

Hepatotoksicitāte

Saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tajā skaitā letālu aknu mazspēju, pacientiem, kas ārstēti ar TMZ (skatīt 4.8 apakšpunktu). Aknu funkcionālie testi jāizdara pirms terapijas uzsākšanas. Ja tie ir izmainīti, ārstam, pirms temozolomīda nozīmēšanas, jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība, ņemot vērā iespējamo letālo aknu mazspēju. Pacientiem ar 42 dienu ārstēšanas ciklu, aknu funkcionālie testi jāatkārto cikla vidū. Visiem pacientiem aknu funkcionālie testi jāizdara pēc katra ārstēšanas cikla. Pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem, ārstam jānovērtē ieguvums/risks turpmākai terapijai. Aknu toksicitāte var izveidoties dažu nedēļu laikā vai ilgākā periodā pēc pēdējās temozolomīda terapijas.

Audzēji

Ļoti retos gadījumos novēroja mielodisplastisko sindromu un sekundārus ļaundabīgus audzējus, tai skaitā mieloleikozi (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pretvemšanas terapija

TMZ lietošana ļoti bieži ir saistīta ar sliktu dūšu un vemšanu. Pirms vai pēc TMZ lietošanas var nozīmēt pretvemšanas terapiju.

Pieauguši pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu

Pretvemšanas profilakse ir ieteicama pirms vienlaicīgas fāzes uzsākšanas, un tā ir stingri ieteikta monoterapijas fāzē.

Pacienti ar atkārtotu vai progresējošu ļaundabīgu gliomu

Pacientiem, kuriem iepriekšējos ārstēšanas ciklos bijusi smaga (3. vai 4. pakāpes) vemšana, var būt nepieciešama pretvemšanas terapija.

Laboratoriskie rādītāji

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ var būt mielosupresija, ieskaitot ilgstošu pancitopēniju, kas var izraisīt aplastisku anēmiju, kura dažos gadījumos ir beigusies letāli. Dažos gadījumos novērtēšanu sarežģī vienlaicīga zāļu, kas izraisa aplastisku anēmiju, lietošana, ieskaitot karbamazepīnu, fenitoīnu un sulfametoksazolu/trimetoprimu. Pirms devas lietošanas laboratoriskiem rādītājiem jābūt šādiem:

ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$. Pilna asinsaina jānosaka 22. dienā (21 dienu pēc pirmās devas) vai 48 stundu laikā pēc šīs dienas un reizi nedēļā, līdz ANC ir $> 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$. Ja cikla laikā ANC kļūst $< 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$, nākamā ciklā deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 4.2 apakšpunktu). Devu līmeņi ir 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 un 200 mg/m^2 . Mazākā ieteicamā deva ir 100 mg/m^2 .

Pediātriskā populācija

Nav klīniskas pieredzes par TMZ lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam. Pieredze par preparāta lietošanu vecākiem bērniem un pusaudžiem ir ļoti neliela (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

Lietošana gados vecākiem pacientiem (> 70 gadus veciem)

Gados vecākiem pacientiem ir palielināts neitropēnijas un trombocitopēnijas risks, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tādēļ gados vecākiem pacientiem TMZ jālieto īpaši uzmanīgi.

Lietošana vīriešiem

Ar TMZ ārstēts vīrietis ir jābrīdina, ka viņš nedrīkst radīt bērnu 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas saņemšanas un viņam pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.6 apakšpunktu).

Nātrijs

Šo zāļu 1 flakons satur 2,4 mmol nātrija. Tas ir jāievēro pacientiem, kuriem ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Atsevišķā I fāzes pētījumā lietojot TMZ vienlaikus ar ranitidīnu, temozolomīda uzsūkšanās apjoms vai tā aktīvā metabolīta - monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK) iedarbība nemainījās.

Ņemot vērā II fāzes pētījumos veikto populācijas farmakokinētikas analīzi, lietošana vienlaikus ar deksametazonu, prochlorperazīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, ondansetronu, H_2 receptoru antagonistiem vai fenobarbitālu nemaina TMZ klīrensu. Lietošana vienlaikus ar valproiskābi nedaudz, bet statistiski nozīmīgi samazināja TMZ klīrensu.

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu TMZ ietekmi uz citu zāļu metabolismu vai elimināciju. Tomēr, tā kā TMZ netiek metabolizēts aknās un vāji saistās ar olbaltumvielām, tam nav raksturīga ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku (skatīt 5.2 apakšpunktu).

TMZ lietošana kombinācijā ar citiem kaulu smadzenes nomācošiem līdzekļiem var palielināt kaulu smadzeņu nomākuma risku.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par grūtniecēm. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot 150 mg/m^2 TMZ devu, konstatēja teratogēnu un/vai toksisku iedarbību uz augli (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Temodal nedrīkst lietot sievietēm grūtniecības laikā. Ja jāapsver preparāta lietošana grūtniecības laikā, paciente jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai TMZ izdalās ar mātes pienu cilvēkam, tādēļ TMZ terapijas laikā bērna barošanu ar krūti ir ieteicams pārtraukt.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības TMZ lietošanas laikā.

Vīriešu auglība

TMZ var būt genotoksiska iedarbība, tādēļ ar to ārstētie vīrieši nedrīkst radīt bērnu 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas saņemšanas un viņiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservēšanu, jo TMZ terapijas rezultātā var attīstīties neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TMZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus noguruma un miegainības dēļ (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu pieredze lietojot cietās kapsulas.

Pacientiem, kuri ārstēti ar TMZ kombinācijā ar ST vai monoterapijā pēc pirmreizēji diagnosticētas multiformās glioblastomas ST vai monoterapijā pacientiem ar recidivējošu vai progresējošu gliomu, ļoti bieži sastopamas šādas nevēlamas blakusparādības: slikta dūša, vemšana, aizcietējums, anoreksija, galvassāpes un nogurums. Par krampjiem ļoti bieži ziņots pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu, kuri saņem monoterapiju, bet par izsitumiem, ļoti bieži ziņots pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu, kuri saņem TMZ vienlaikus ar ST, kā arī monoterapijā, un bieži ziņots pacientiem ar recidivējošu gliomu. Lielāko daļu hematoloģiska rakstura blakusparādību abu indikāciju gadījumā novēroja bieži vai ļoti bieži (4. un 5. tabulas); 3./4. pakāpes laboratorisko rezultātu biežums norādīts pēc katras tabulas.

Tabulās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu klases sistēmas un biežuma. Tās ir sagrupētas pēc sekojošiem parametriem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$); reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

4. tabulā ir uzskaitītas neparedzētās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas ārstēšanas procesā pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu vienlaicīgas terapijas un monoterapijas fāzes laikā.

4. tabula. Neparedzētās blakusparādības, kas tika novērotas ārstēšanas procesā pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu vienlaicīgas un monoterapijas laikā.		
Orgānu sistēmas klasifikācija	TMZ + vienlaicīga ST n=288*	TMZ monoterapija n=244
Infekcijas un infestācijas		
Bieži:	Infekcija, <i>herpes simplex</i> , brūču infekcija, faringīts, mutes	Infekcija, mutes kandidoze

	kandidoze	
Retāk:		<i>Herpes simplex, Herpes zoster,</i> gripai līdzīgi simptomi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Bieži:	Neitropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija	Febrila neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija
Retāk:	Febrila neitropēnija, anēmija	Limfopēnija, petehijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Retāk:	Kušingoīds	Kušingoīds
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži:	Anoreksija	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija, samazināts svars	Samazināts svars
Retāk:	Hipokaliēmija, sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās, svara pieaugums	Hiperglikēmija, svara pieaugums
Psihiskie traucējumi		
Bieži:	Nemiens, emocionālā nestabilitāte, bezmiēgs	Nemiens, depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiēgs
Retāk:	Uzbudinājums, apātija, uzvedības traucējumi, depresija, halucinācijas	Halucinācijas, amnēzija
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži:	Galvassāpes	Krampji, galvassāpes
Bieži:	Krampji, samaņas zudums, miegainība, runas spēju zudums, līdzsvara traucējumi, reibonis, apmulsums, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, neiropātija, parestēzija, runas traucējumi, trīce	Hemiparēze, runas spēju zudums, līdzsvara traucējumi, miegainība, apmulsums, reibonis, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības, disfāzija, neiroloģiski traucējumi (neprecizēti), neiropātija, perifērā neiropātija, parestēzija, runas traucējumi, trīce
Retāk:	Epileptisks stāvoklis, ekstrapiramidālie traucējumi, hemiparēze, ataksija, izziņas traucējumi, disfāzija, izmainīta gaita, hiperestēzija, hipoestēzija, neiroloģiskie traucējumi (neprecizēti), perifērā neiropātija	Hemiplēģija, ataksija, koordinācijas traucējumi, izmainīta gaita, hiperestēzija, traucētas maņu orgānu funkcijas
Acu bojājumi		
Bieži:	Neskaidra redze	Redzes lauka defekti, neskaidra redze, redzes dubultošanās
Retāk:	Hemianopsija, samazināts redzes	Samazināts redzes asums, sāpes

	asums, redzes traucējumi, redzes lauka defekti, sāpes acīs	acīs, sausas acis
Asu un labirinta bojājumi		
Bieži:	Dzirdes traucējumi	Dzirdes traucējumi, troksnis ausīs
Retāk:	Vidusauss iekaisums, troksnis ausīs, hiperakūzija, sāpes ausīs	Kurlums, galvas reibonis, sāpes ausīs
Sirds funkcijas traucējumi		
Retāk:	Paātrināta sirdsdarbība	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Bieži:	Asinsizplūdums, tūska, kāju tūska	Asinsizplūdums, dziļo vēnu tromboze, kāju tūska
Retāk:	Cerebrālā hemorāģija, hipertoniya	Plaušu embolija, tūska, perifērā tūska
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Bieži:	Aizdusa, klepus	Aizdusa, klepus
Retāk:	Pneimonija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, deguna nosprostojums	Pneimonija, sinusīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži:	Aizcietējums, slikta dūša, vemšana	Aizcietējums, slikta dūša, vemšana
Bieži:	Stomatīts, caureja, sāpes vēderā, dispepsija, disfāģija	Stomatīts, caureja, dispepsija, disfāģija, sausuma sajūta mutē
Retāk:		Vēdera uzpūšanās, fekāliju nesaturēšana, kuņģa-zarnu trakta traucējumi (neprecizēti), gastroenterīts, hemoroīdi
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži:	Izsitumi, alopēcija	Izsitumi, alopēcija
Bieži:	Dermatīts, sausa āda, eritēma, nieze	Sausa āda, nieze
Retāk:	Ādas lobīšanās, fotosensitivitātes reakcijas, atipiska pigmentācija	Eritēma, atipiska pigmentācija, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Bieži:	Muskuļu nespēks, artralģija	Muskuļu nespēks, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos, mialģija
Retāk:	Miopātija, sāpes mugurā, sāpes muskuļos un kaulos, mialģija	Miopātija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži:	Bieža urinēšana, urīna nesaturēšana	Urīna nesaturēšana
Retāk:		Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		

Retāk:	Impotence	Asiņošana no maksts, menorāģija, amenoreja, vaginīts, sāpes krūtīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži:	Nogurums	Nogurums
Bieži:	Alerģiska reakcija, drudzis, starojuma izraisīti bojājumi, sejas tūska, sāpes, izmainīta garšas sajūta	Alerģiska reakcija, drudzis, starojuma izraisīti bojājumi, sāpes, izmainīta garšas sajūta
Retāk:	Astēnija, pietvīkums, karstuma viļņi, pavājinātas organisma aizsargspējas, drebuļi, mēles krāsas izmaiņas, parosmija, slāpes	Astēnija, sejas tūska, sāpes, pavājinātas organisma aizsargspējas, drebuļi, zobu bojājumi
Izmeklējumi		
Bieži:	Paaugstināta ALAT koncentrācija	Paaugstināta ALAT koncentrācija
Retāk:	Paaugstinās aknu fermentu koncentrācija, paaugstinās gamma GT koncentrācija, paaugstinās ASAT koncentrācija	

*Pacients, kas bija randomizēts tikai ST (staru terapijas) grupā, saņēma TMZ + ST.

Laboratorijas izmeklējumi

Lietojot citotoksiskos līdzekļus, kuri ir zināmi ar devu ierobežojošo toksicitāti, tai skaitā arī TMZ, tika novērota mielosupresija (neitropēnija un trombocitopēnija). Apvienojot laboratorisko rādītāju novirzes un nevēlamās blakusparādības vienlaicīgas terapijas un monoterapijas fāzēs, 3. un 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita novirzes, tai skaitā arī neitropēnijas gadījumus, novēroja 8 % pacientu. 3. un 4. pakāpes trombocītu skaita novirzes, tai skaitā trombocitopēnijas gadījumus, novēroja 14 % pacientu, kuri saņēma TMZ.

Atkārtota vai progresējoša ļaundabīga glioma

Klīniskos pētījumos biežāk novērotās ārstēšanas izraisītās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi, īpaši – slikta dūša (43 %) un vemšana (36 %). Šīs reakcijas parasti bija 1. vai 2. pakāpes (0 – 5 vemšanas epizodes 24 stundu laikā), pārgāja pašas vai bija viegli novēršamas ar standarta pretvemšanas līdzekļiem. Smagu sliktas dūšas un vemšanas gadījumu sastopamība bija 4 %.

5. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas tika novērotas atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas klīniskajos pētījumos un iegūtas ziņojumos par Temodal pāreģistrācijas lietošanas novērojumiem.

5. tabula. Ar atkārtotas vai progresējošas ļaundabīgas gliomas ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības	
Infekcijas un infestācijas	
Reti:	Oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā PCP
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Neitropēnija vai limfopēnija (3.-4. pakāpe), trombocitopēnija (3.-4. pakāpe)

Retāk:	Pancitopēnija, anēmija (3.–4. pakāpe), leukopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes
Bieži:	Miegainība, reibonis, parestēzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Vemšana, slikta dūša, aizcietējumi
Bieži:	Caureja, sāpes vēderā, dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Izsitumi, nieze, alopēcija
Ļoti reti:	<i>Erythema multiforme</i> , eritroderma, nātrene, eksantēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Nogurums
Bieži:	Drudzis, astēnija, drebuļi, vājums, sāpes, garšas sajūtas pārmaiņas
Ļoti reti:	Alerģiskas reakcijas, t.sk. anafilakse, angioneirotiska tūska

Laboratoriskie rezultāti

Pacientiem, kuriem ārstēja ļaundabīgo gliomu, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija un neitropēnija attīstījās attiecīgi 19 % un 17 % gadījumu. Tas bija par iemeslu hospitalizācijai un/vai TMZ lietošanas pārtraukšanai attiecīgi 8 % un 4 % gadījumu. Kaulu smadzeņu nomākums bija paredzams (parasti dažu pirmo ciklu laikā, ar maksimālo krīzi 21. un 28. dienā) un ātri izzuda – parasti 1 – 2 nedēļu laikā. Nekonstatēja kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes. Trombocitopēnijas gadījumā var pieaugt asiņošanas risks, neitropēnijas vai leukopēnijas gadījumā var pieaugt inficēšanās risks.

Dzimums

Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi klīniskā pētījuma datiem, bija pieejama informācija par mazāko neitrofilo leukocītu skaitu 101 sievietei un 169 vīriešiem, un 110 sievietēm un 174 vīriešiem bija pieejama informācija par mazāko trombocītu skaitu. Pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnijas ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) biežums sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, bija lielāks – 12 %, salīdzinot ar 5 %, tāpat kā trombocitopēnijas ($< 20 \times 10^9/l$) biežums – 9 %, salīdzinot ar 3 %. 400 pacientiem ar recidivējošu gliomu 4. pakāpes neitropēnija radās 8 % sieviešu un 4 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 8 % sieviešu un 3 % vīriešu pirmajā terapijas ciklā. Pētījumā ar 288 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiformo glioblastomu pirmajā terapijas ciklā 4. pakāpes neitropēnija radās 3 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu, un 4. pakāpes trombocitopēnija radās 1 % sieviešu, salīdzinot ar 0 % vīriešu.

Klīnisko pētījumu pieredze ar i.v. šķīdumu

Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai nodrošina tādu pašu TMZ devu, kā arī TMZ un tā aktīvā metabolīta MTIC iedarbības intensitāti, kādu nodrošina atbilstoša Temodal cieto kapsulu deva (skatīt 5.2 apakšpunktu). Divu i.v. ievadāmās zāļu formas pētījumu laikā aprakstītās (n = 35) ar terapiju iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības, kas nav aprakstītas cieto kapsulu pētījumu laikā, infūzijas vietā bija šādas: sāpes, kairinājums, nieze, karstuma sajūta, tūska un apsārtums, kā arī hematoma.

Pediatriskā populācija

Iekšķīgi lietots TMZ tika pētīts bērniem ar recidivējošu smadzeņu gliomu vai recidivējošu augstas pakāpes astrocitomu vecumā no 3 līdz 18 gadiem, lietojot to vienreiz dienā 5 dienas ik pēc 28 dienām. Kaut gan dati ir ierobežoti, paredzams, ka bērniem būs tāda pati zāļu panesība kā pieaugušajiem. TMZ drošība bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, nav noteikta.

Pēcregistrācijas pieredze

Sekojošas nopietnas blakusparādības tika konstatētas pēcregistrācijā:

<i>6. tabula Blakusparādību ziņojumu par temozolomīdu kopsavilkums pēcregistrācijā[†]</i>	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Ilgstoša pancitopēnija, aplastiskā anēmija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
Ļoti reti:	Mielodisplastiskais sindroms (MDS), sekundārs ļaundabīgais audzējs, tai skaitā mieloleikoze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Intersticiāls pneimonīts/pneimonīts, plaušu fibroze, elpošanas mazspēja*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija, holestāze, hepatīts
Ļoti reti:	Aknu bojājumi, aknu mazspēja*
Ādas un zemādas audu bojājumi:	
Ļoti reti:	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa - Džonsa sindroms

* tajā skaitā gadījumi ar letālu iznākumu

[†] Gadījumi klasificēti atbilstoši Orgānu sistēmu klasifikācijai un pēcregistrācijas produktu izmantošanai

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem klīniski tika izvērtētas sekojošas devas: 500, 750, 1 000 un 1 250 mg/m² (kopējā cikla deva 5 dienās). Devu ierobežojošai toksicitātei bija hematoloģisks raksturs, un to novēroja pie jebkuras devas, bet tā ir sagaidāma ar daudz smagāku norisi pie augstākām devām. Pārsniedzot 10 000 mg (kopējā deva vienam 5 dienu ciklam) devu vienam pacientam tika ziņots par šādām blakusparādībām: pancitopēnija, drudzis, vairāku orgānu darbības traucējumi un nāve. Ir arī ziņots par nelabvēlīgām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu vairāk nekā 5 dienas (līdz 64 dienām), tajā skaitā par kaulu smadzeņu nomākumu, ar vai bez infekcijas, dažos gadījumos smagu un ilgstošu, kā rezultātā iestājusies nāve. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams hematoloģisko rādītāju novērtējums. Ja nepieciešams, jānodrošina uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi - citi alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01A X03

Darbības mehānisms

Temozolomīds ir triazēns, kas fizioloģiska pH apstākļos tiek ātri ķīmiski pārveidots par aktīvu savienojumu monometiltriazenoimidazola karboksamīdu (MTIK). Uzskata, ka MTIK citotoksiskums galvenokārt saistīts ar guanīna O⁶ pozīcijas alkilēšanu, kā arī papildus ar N⁷ pozīcijas alkilēšanu. Radušies citotoksiskie bojājumi ietver aberantu metilkompleksa atjaunošanos.

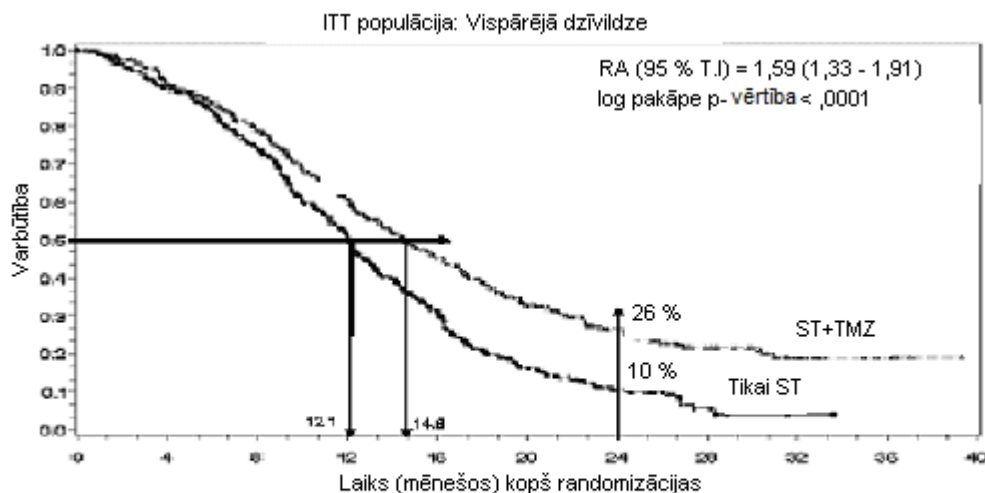
Klīniskā efektivitāte un drošība

Pirmreizēja multiformā glioblastoma

573 pacienti tika izvēlēti, lai saņemtu vienu no divām terapijām, TMZ + ST (n=287) vai tikai vienu pašu ST (n=286). Pacienti, kuriem bija paredzēta TMZ + ST, saņēma vienlaikus TMZ (75 mg/m²) vienreiz dienā un uzsāka ST pirmajā dienā un turpināja ST līdz pat pēdējai 42 dienai (maksimāli 49 dienas). Tad sekoja TMZ monoterapija (150 – 200 mg/m²) no 1-5 dienai 28 dienu ciklā, pavisam kopā šādi 6 cikli, kurus uzsāka 4. nedēļā pēc ST beigšanas. Kontroles grupā pacienti saņēma tikai ST. TMZ un ST laikā bija nepieciešami profilaktiski pasākumi, lai novērstu *Pneimocystis jirovecii* pneimoniju (PCP).

TMZ tika nozīmēts kā glābšanas terapija nākošajā fāzē 161 pacientam no 282 (57 %), kuri bija pakļauti tikai ST, un arī 62 pacientiem no 277 (22 %), kuri saņēma TMZ + ST.

Kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,59 (95 % TI RA = 1,33 – 1,91) ar log pakāpes testa $p < 0,0001$ par labu TMZ lietošanai. Paredzamā 2 gadu un vairāk dzīvildzes varbūtība ir augstāka lietojot ST + TMZ (26 %, salīdzinot ar 10 %). Vienlaicīga TMZ un ST, kurai sekoja TMZ monoterapija, pacientiem ar pirmreizēju multiformo glioblastomu, uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabojumu salīdzinājumā tikai ar vienu pašu ST (1. zīmējums).



1. zīmējums Kaplana – Meijera kopējās dzīvildzes grafiks (ITT populācijai)

Pētījuma rezultāti nebija konsekventi pacientu ar sliktiem funkcionālā stāvokļa rādītājiem (PVO FS=2, n=70) apakšgrupās, kur kopējā dzīvildze un laiks līdz slimības progresēšanai bija līdzīgs abās grupās. Tomēr šajās pacientu grupās nav konstatēts nevēlams risks.

Atkārtota vai progresējoša laundabīga glioma

Datus par klīnisko efektivitāti pacientiem ar *glioblastoma multiforme* (funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas (KFS) ≥ 70), kas progresē vai recidivē pēc operācijas un ST, ieguva divos klīniskos pētījumos lietojot TMZ perorāli. Viens bija nesalīdzinošs pētījums ar 138 pacientiem (29 % iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju), otrs bija nejaušināts, ar salīdzināmu preparātu aktīvi kontrolēts pētījums ar TMZ un prokarbazīnu kopumā ar 225 pacientiem (67 % iepriekš saņēma ķīmijterapiju ar nitrozourīnvielu). Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm (PFS), nosakot pēc MR izmeklēšanas vai neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās. Nesalīdzinošā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem bija 19 %, vidējais laiks bez slimības progresēšanas pazīmēm bija 2,1 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 5,4 mēneši. Objektīva atbildreakcija, nosakot pēc MR izmeklēšanas, bija 8 %.

Nejaušinātā aktīvi kontrolētā pētījumā PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem TMZ grupā bija ievērojami lielāks nekā prokarbazīna grupā (attiecīgi 21 %, salīdzinot ar 8 %, Hī kvadrāta testa $p = 0,008$), vidējais PFS bija attiecīgi 2,89 un 1,88 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,0063$). TMZ grupā vidējā dzīvildze bija 7,34 mēneši, bet prokarbazīna grupā – 5,66 mēneši (log pakāpes testa $p = 0,33$). Pēc 6 mēnešiem izdzīvojušo pacientu daļa TMZ grupā bija ievērojami lielāka (60 %) nekā prokarbazīna grupā (44 %) (Hī kvadrāta testa $p = 0,019$). Pacientiem, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju, ieguvumu konstatēja, ja KFS ≥ 80 .

Dati par neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās laiku TMZ bija labāki nekā prokarbazīnam, tāpat kā dati par laiku līdz funkcionālā stāvokļa pasliktināšanai (samazināšanās līdz KFS < 70 vai samazināšanās vismaz par 30 punktiem). Vidējais laiks līdz progresēšanai šiem mērķa kritērijiem TMZ grupā bija par 0,7 līdz 2,1 mēnešiem ilgāks nekā prokarbazīna grupā (log pakāpes testa $p = < 0,01$ līdz 0,03).

Atkārtota anaplastiska astrocitoma

Daudzcentru prospektīvā II fāzes pētījumā, kura laikā vērtēja perorāli lietota TMZ drošību un efektivitāti anaplastiskas astrocitomas pirmā recidīva ārstēšanā, 6 mēnešu PFS bija 46 %. Vidējais PFS bija 5,4 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze bija 14,6 mēneši. Atbildreakcijas pakāpe, ņemot vērā galvenā pārskatītāja vērtējumu, bija 35 % (13 CR un 43 PR) populācijā, kurai nozīmēta ārstēšana (ITT) $n=162$. 43 pacientiem bija stabila slimība. 6 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem ITT populācijā bija 44 % ar vidējo dzīvildzi bez traucējumiem 4,6 mēneši, kas bija līdzīgi dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultātiem. Piemērotas histoloģiskās atrades populācijai efektivitātes rezultāti bija līdzīgi. Sasniedzot radioloģiski objektīvi apstiprinātu atbildreakciju vai saglabājot stāvokli bez slimības progresēšanas pazīmēm, dzīves kvalitāte pārliecinoši saglabājās vai uzlabojās.

Pediatriskā populācija

Iekšķīga TMZ lietošana tika pētīta bērniem (vecumā no 3-18 gadiem) ar atkārtotu galvas smadzeņu stumbra gliomu vai atkārtotu augsti diferencētu astrocitomu lietojot 5 dienas katrā 28 dienu ciklā. TMZ panesība bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie fizioloģiska pH TMZ vispirms hidrolizējas spontāni līdz aktīvam savienojumam, 3-metil-(triazēn-1-il)imidazola-4-karboksamīdam (MTIK). MTIK tiek spontāni hidrolizēts līdz 5-amino-imidazola-4-karboksamīdam (AIK), kas zināms kā starpprodukts purīna un nukleīnskābju biosintēzē, un līdz metilhidrazīnam, kurš ir pazīstams kā aktīvs alkilējošs savienojums. MTIK citotoksicitāte, domājams, rodas galvenokārt DNS alkilēšanas procesā pie guanīna O⁶ un N⁷ pozīcijām. Relatīvi TMZ AUC, MTIK un AIK iedarbība ir attiecīgi ~2,4 % un 23 %. *In vivo* MTIK $t_{1/2}$ bija līdzīga kā TMZ, t.i., 1,8 stundas.

Atklāta, divvirzienu krustota perorāli un intravenozi ievadīta TMZ farmakokinētikas bioekvivalences pētījumā pacientiem ar galvenokārt ļaundabīgiem CNS jaunveidojumiem ir konstatēts, ka 90 minūtes ilgas infūzijas veidā ievadīts Temodal 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai pēc 150 mg/m² lielas devas ievades attiecībā uz TMZ un MTIC C_{max} un AUC ir bioekvivalents Temodal cietajām kapsulām. Pēc 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas vidējās TMZ un MTIC C_{max} vērtības bija attiecīgi 7,4 μg/ml un 320 ng/ml. Vidējās TMZ un MTIC AUC(0 → ∞) vērtības bija attiecīgi 25 μg•h/ml un 1 004 ng•h/ml.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pieaugušiem pacientiem TMZ uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju sasniedzot jau 20 minūtēs pēc devas lietošanas (vidējais laiks ir no 0,5 līdz 1,5 stundām). 7 dienas pēc ¹⁴C iezīmēta TMZ perorālas lietošanas ar izkārņījumiem izdalījās vidēji 0,8 % ¹⁴C, kas liecina par pilnīgu uzsūkšanos.

Sadalījums

TMZ vāji saistās ar olbaltumvielām (10 % līdz 20 %), tādēļ tam nav raksturīga mijiedarbība ar līdzekļiem, kas izteikti saistās ar olbaltumvielām.

PET pētījumi ar cilvēkiem un pirmsklīniskie dati liecina, ka TMZ ātri šķērso hematoencefālisko barjeru un ir nosakāms cerebrospinālajā šķīdumā (CSŠ). Nokļūšanu CSŠ apstiprināja vienam pacientam; preparāta daudzums CSŠ, ņemot vērā TMZ AUC, bija aptuveni 30 % no līmeņa plazmā, kas atbilst ar dzīvniekiem iegūtiem datiem.

Eliminācija

Plazmas pusperiods (t_{1/2}) ir aptuveni 1,8 stundas. ¹⁴C eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm. Pēc perorālas lietošanas 24 stundu laikā aptuveni 5 % līdz 10 % devas konstatēti nemainītā veidā urīnā, atlikusī daļa izdalās temozolomīda skābes, 5-aminoimidazola-4-karboksamīda (AIK) vai neidentificētu polāru metabolītu veidā.

Koncentrācija plazmā palielinās atkarā no devas. Plazmas klīrenss, sadales tilpums un pusperiods nav atkarīgi no devas.

Īpašas pacientu grupas

Veicot TMZ farmakokinētikas datu analīzi populācijai, konstatēja, ka TMZ plazmas klīrenss nav atkarīgs no vecuma, nieru darbības vai tabakas lietošanas. Atsevišķā farmakokinētikas pētījumā farmakokinētiskās īpašības plazmā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīgas kā pacientiem ar normālu aknu darbību.

Bērniem AUC bija lielāks nekā pieaugušiem pacientiem, taču maksimālā panesamā deva (MTD) bērniem un pieaugušiem bija 1 000 mg/m² ciklā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena cikla (5 dienas lieto preparātu, 23 dienas ārstēšanas pārtraukums), trīs un sešu ciklu toksiskuma pētījumus veica ar žurkām un suņiem. Galvenie toksiskuma mērķorgāni bija kaulu smadzenes, limforetikulārā sistēma, sēklinieki, kuņģa-zarnu trakts, un, lietojot lielākas devas, kas bija letālas 60 % līdz 100 % pārbaudīto žurku un suņu, attīstījās tīklenes deģenerācija. Vairumā gadījumu toksiskā iedarbība bija atgriezeniska, izņemot nevēlamo ietekmi uz vīrišķo vairošanās sistēmu un tīklenes deģenerāciju. Tā kā tīklenes deģenerāciju izraisošās devas bija pieskaitāmas pie letālām devām, un līdzīga iedarbība nav novērota klīniskos pētījumos, uzskata, ka šai atradei klīnikā nav būtiskas nozīmes.

TMZ ir embriotoksisks, teratogēns un genotoksisks alkilējošs līdzeklis. TMZ žurkām un suņiem ir toksiskāks nekā cilvēkam, klīniskā deva aptuveni atbilst minimālai letālai devai žurkām un suņiem. No devas atkarīga leikocītu un trombocītu skaita mazināšanās ir jutīgs toksiskuma rādītājs. Sešu ciklu pētījumā ar žurkām konstatēja dažādus jaunveidojumus, tostarp piena dziedzeru karcinomu, ādas keratokantomu un bazālo šūnu adenomu, bet pētījumos ar suņiem nekonstatēja audzējus un preneoplastiskas pārmaiņas. Žurkas ir īpaši jutīgas pret TMZ kancerogēno iedarbību, pirmie audzēji attīstās 3 mēnešu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas. Šāds latentais periods ir ļoti īss pat alkilējošam līdzeklim.

Eimsa/salmonellu un cilvēka perifērisko asiņu limfocītu (HPBL) hromosomu aberāciju testu rezultāti liecina par pozitīvu mutagēnu atbildreakciju.

Intravenozi ievadāmā zāļu forma gan trušiem, gan žurkām injekcijas vietā izraisīja lokālu kairinājumu. Kairinājums bija pārejošs un nebija saistīts ar ilgstošiem audu bojājumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Treonīns
Polisorbāts-80
Nātrija citrāts (pH korekcijai)
Koncentrēta sāļsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 4 gadi

Atšķaidīts šķīdums:

Pēc preparāta izšķīdināšanas tas ir ķīmiski un fizikāli stabils 14 stundas 25°C temperatūrā, ieskaitot arī infūzijai nepieciešamo laiku.

No mikrobioloģijas viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Ja vien šķīdināšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laikam 2 - 8° C temperatūrā parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Atšķaidītu medicīnas produkta uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi I tipa stikla flakoni, noslēgti ar brombutilgumijas aizbāžņiem un alumīnija pārklājumu ar noņemamiem persiku krāsas vāciņiem. Katrs flakons satur 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml ir pieejams iepakojumā ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Strādājot ar Temodal 2,5 mg/ml pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai, ir jāievēro piesardzība. Jāvalkā cimdi un ir nepieciešama aseptiska sagatavošana. Ja Temodal 2,5 mg/ml nonāk saskarē ar ādu vai gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Katrs flakons jāizšķīdina 41 ml sterila ūdens injekcijām. Iegūtais šķīdums satur 2,5 mg/ml TMZ. Flakoni ar vieglām apļveida kustībām jāsakalo un tos nav atļauts kratīt. Šķīdums ir jāpārbauda un nevienam flakonam, kurā ir redzamas daļiņas, lietot nav atļauts. Lai iegūtu kopējo devu, no visiem flakoniem aseptiski paņem līdz 40 ml un ievada tukšā 250 ml tilpuma infūzijas maisā (PVH vai poliiolefīna). Maisam pievieno sūkņa cauruli. Cauruli izskalo un noslēdz. Temodal 2,5 mg/ml ir jāievada 90 minūtes ilgas **tikai** intravenozas infūzijas veidā.

No Temodal pulvera pagatavoto 2,5 mg/ml infūziju šķīdumu var ievadīt caur to pašu i.v. sistēmu, caur kuru ievada 0,9 % nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Tas nav saderīgs ar dekstrozes šķīdumiem.

Sakarā ar to, ka papildus dati nav pieejami, šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai caur to pašu intravenozai ievadei paredzēto sistēmu vienlaikus ievadīt citas zāles.

Zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/096/023

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 26. janvāris.
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. janvāris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.