PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 5 mg tvrde kapsule
Temodal 20 mg tvrde kapsule
Temodal 100 mg tvrde kapsule
Temodal 140 mg tvrde kapsule
Temodal 180 mg tvrde kapsule
Temodal 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tvrde kapsule od 5 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 132,8 mg laktoze, bezvodne.

Tvrde kapsule od 20 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 182,2 mg laktoze, bezvodne.

Tvrde kapsule od 100 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 175,7 mg laktoze, bezvodne.

Tvrde kapsule od 140 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 246 mg laktoze, bezvodne.

Tvrde kapsule od 180 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 316,3 mg laktoze, bezvodne.

Tvrde kapsule od 250 mg
Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tvrda kapsula sadrži 154,3 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula od 5 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom zelenom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "5 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrda kapsula od 20 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom žutom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "20 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrda kapsula od 100 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom ružičastom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "100 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrda kapsula od 140 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s plavom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "140 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrda kapsula od 180 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom narančastom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "180 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrda kapsula od 250 mg (kapsula)

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "250 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temodal je indiciran za liječenje:
- odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, istodobno s radioterapijom (RT), a zatim kao monoterapija.
- djece od navršene tri godine starosti, adolescenata i odraslih bolesnika s malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom, koji je recidivirao ili napreduje nakon standardne terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Temodal smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u onkološkom liječenju tumora mozga.

Mogu se primjenjivati antiemetici (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Temodal se primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom (faza istodobnog liječenja), nakon čega slijedi do 6 ciklusa monoterapije temozolomidom (TMZ) (faza monoterapije).

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m^2 na dan tijekom 42 dana uz istodobnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o odgodi ili prekidu primjene TMZ-a prema kriterijima hematološke i nehematološke toksičnosti. Davanje TMZ-a može se nastaviti tijekom 42 dana faze istodobnog liječenja (do najviše 49 dana) ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:
- apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1,5 x 10^9/l
- broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l
- nehematološka toksičnost prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria,* CTC) ≤ stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Tijekom liječenja se svakog tjedna mora napraviti kompletna krvna slika. Primjena TMZ-a mora se privremeno prekinuti ili trajno obustaviti u fazi istodobnog liječenja ako se ispune kriteriji hematološke i nehematološke toksičnosti navedeni u Tablici 1.

Tablica 1. Privremen ili trajan prekid primjene TMZ-a tijekom faze istodobnog liječenja radioterapijom i TMZ-om

Toksičnost	Privremeni prekid primjene TMZ-a[a]	Trajni prekid primjene TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	≥ 0,5 i < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Broj trombocita	≥ 10 i < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupnja 2	CTC stupnja 3 ili 4

a: Istodobno liječenje temozolomidom može se nastaviti kada su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti: apsolutni broj neutrofila ≥ 1,5 x 10^9/l; broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l; nehematološka toksičnost prema CTC ≤ stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Faza monoterapije

Četiri tjedna nakon završetka faze istodobnog liječenja TMZ-om + RT, TMZ se primjenjuje kao monoterapija u najviše 6 ciklusa. U prvom ciklusu monoterapije TMZ se daje u dozi od 150 mg/m^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1,5 x 10^9/l, a broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana liječenja (21 dan nakon prve doze TMZ-a). Dozu treba smanjiti ili prekinuti davanje lijeka sukladno naputcima u Tablici 3.

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije

Razina doze	Doza TMZ-a (mg/m^2/dan)	Napomene
–1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2.-6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

Tablica 3. Smanjenje doze ili prekid primjene TMZ-a u fazi monoterapije		
Toksičnost	Smanjiti dozu TMZ-a za jednu razinu[a]	Prekinuti primjenu TMZ–a
Apsolutni broj neutrofila	< 1,0 x 10^9/l	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	< 50 x 10^9/l	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4[b]

a: doze TMZ-a navedene su u Tablici 2.
b: TMZ se mora prekinuti:
- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi neprihvatljive toksične učinke
- ako se nakon smanjenja doze ponovno jave isti nehematološki toksični učinci stupnja 3 (osim alopecije, mučnine i povraćanja)

Odrasli bolesnici i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 godine ili stariji s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom:

Ciklus liječenja traje 28 dana. U bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom, TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m^2 jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Sigurnost i djelotvornost TMZ–a u djece mlađe od 3 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Farmakokinetika TMZ-a u bolesnika s normalnom funkcijom jetre bila je slična kao u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni TMZ-a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C po Childu) ili s oštećenom funkcijom bubrega. Sudeći prema farmakokinetičkim svojstvima TMZ-a, vjerojatno neće biti potrebno smanjivati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili oštećenjem funkcije bubrega bilo kojeg stupnja. Ipak, potreban je oprez kad se TMZ primjenjuje u ovih bolesnika.

Stariji bolesnici

Na temelju farmakokinetičke analize populacije bolesnika u dobi od 19 do 78 godina, dob ne utječe na klirens TMZ-a. Ipak, čini se da je u starijih bolesnika (> 70 godina) povećan rizik od razvoja neutropenije i trombocitopenije (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Temodal tvrde kapsule moraju se uzimati natašte.

Kapsule se moraju progutati cijele uz čašu vode i ne smiju se otvarati niti žvakati.

Ako nakon primjene doze dođe do povraćanja, druga doza lijeka ne smije se dati istoga dana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na dakarbazin (DTIC).

Teška mijelosupresija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

Oportunističke infekcije (kao što su pneumocystis jirovecii penumonija) i reaktivacija infekcija (kao što su HBV, CMV) primijećene su tijekom liječenja TMZ-om (vidjeti dio 4.8).

Herpesni meningoencefalitis
U slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, herpesni meningoencefalitis (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) opažen je kod bolesnika koji primaju terapiju TMZ-om u kombinaciji s radioterapijom, uključujući slučajeve istodobne primjene steroida.

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*

Bolesnici koji su u pilot ispitivanju istodobno primali TMZ i RT prema produljenom 42-dnevnom režimu liječenja bili su izloženi osobitom riziku od razvoja pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*. Stoga je potrebno primijeniti profilaksu protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije u svih bolesnika koji istodobno primaju TMZ i RT prema režimu liječenja od 42 dana (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1.

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. Međutim, sve bolesnike koji primaju TMZ, a osobito bolesnike koji primaju steroide, treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja *Pneumocystis jirovecii* pneumonije, bez obzira na režim doziranja. U bolesnika koji su primali TMZ, osobito u kombinaciji s deksametazonom ili drugim steroidima, prijavljeni su slučajevi zatajenja dišnoga sustava sa smrtnim ishodom.

HBV

Prijavljen je hepatitis B uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Prije započinjanja liječenja u bolesnika koji su seropozitivni na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolešću) potrebno je konzultirati stručnjaka za bolesti jetre. Tijekom liječenja bolesnika je potrebno nadzirati i odgovarajući zbrinuti.

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom, prijavljeno je u bolesnika liječenih TMZ-om (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja potrebno je provesti pretrage funkcije jetre. U slučaju njihovog odstupanja od normalnih vrijednosti liječnici moraju procijeniti omjer koristi/rizika prije započinjanja liječenja temozolomidom uključujući i mogućnost zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. U bolesnika na 42-dnevnom terapijskom ciklusu, pretrage funkcije jetre potrebno je ponoviti sredinom tog ciklusa. Nakon svakog terapijskog ciklusa svim bolesnicima je potrebno provjeriti pretrage funkcije jetre. U bolesnika sa značajnim odstupanjima od normalnih vrijednosti funkcije jetre, liječnici trebaju procijeniti omjer koristi/rizika za nastavak liječenja. Toksičnost jetre može nastupiti nekoliko tjedana ili više nakon zadnje primjene temozolomida.

Zloćudne bolesti

Vrlo su rijetko prijavljeni i slučajevi mijelodisplastičnog sindroma i sekundarnih zloćudnih bolesti, uključujući mijeloičnu leukemiju (vidjeti dio 4.8).

Primjena antiemetika

Mučnina i povraćanje su vrlo često povezani s liječenjem TMZ-om.
Antiemetici se mogu primijeniti prije ili nakon uzimanja TMZ-a.

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Preporučuje se primjena antiemetičke profilakse prije početne doze temozolomida u fazi istodobnog liječenja, a izrazito se preporučuje u fazi monoterapije.

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

Bolesnicima koji su jako povraćali (stupanj 3 ili 4) tijekom prethodnog ciklusa liječenja možda će biti potrebno dati antiemetik.

Laboratorijski parametri

U bolesnika liječenih TMZ–om može se razviti mijelosupresija uključujući produljenu pancitopeniju koja može dovesti do razvoja aplastične anemije, koja je u nekim slučajevima imala smrtni ishod. U nekim slučajevima istodobna izloženost lijekovima povezanima s razvojem aplastične anemije, uključujući karbamazepin, fenitoin i sulfametoksazol/trimetoprim, otežava procjenu. Prije primjene temozolomida moraju biti zadovoljeni sljedeći laboratorijski parametri: ABN $\geq 1,5 \times 10^9$/l i broj trombocita $\geq 100 \times 10^9$/l. Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana (21 dan nakon prve doze) ili unutar 48 sati od tog dana, a zatim jednom tjedno sve dok ABN ne bude $> 1,5 \times 10^9$/l, a broj trombocita $> 100 \times 10^9$/l. Ako tijekom bilo kojeg ciklusa ABN padne na $< 1,0 \times 10^9$/l ili je broj trombocita $< 50 \times 10^9$/l, u sljedećem se ciklusu doza mora sniziti za jednu razinu (vidjeti dio 4.2). Razine doza su 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 i 200 mg/m^2. Najniža preporučena doza iznosi 100 mg/m^2.

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Stariji bolesnici (> 70 godina)

Stariji bolesnici izloženi su povećanom riziku od razvoja neutropenije i trombocitopenije u odnosu na mlađe bolesnike. Stoga je potreban osobit oprez kad se TMZ primjenjuje u starijih bolesnika.

Osobe ženskog spola

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Osobe muškog spola

Muškarcima koji se liječe TMZ-om treba savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U zasebnom ispitivanju faze I primjena TMZ-a s ranitidinom nije izazvala promjene u opsegu apsorpcije temozolomida niti u izloženosti njegovu aktivnom metabolitu monometil-triazenoimidazol-karboksamidu (MTIC).

Primjena TMZ-a s hranom dovela je do smanjenja C_{max} za 33%, a površine ispod krivulje (AUC) za 9%.
Budući da se ne može isključiti da je promjena C_{max} klinički značajna, Temodal treba uzimati bez hrane.

Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike u ispitivanjima faze II, istodobna primjena s deksametazonom, proklorperazinom, fenitoinom, karbamazepinom, ondansetronom, antagonistima H_2-receptora te fenobarbitalom nije promijenila klirens TMZ-a. Istodobna primjena s valproičnom kiselinom bila je povezana s malim, no statistički značajnim smanjenjem klirensa TMZ-a.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se odredio učinak TMZ-a na metabolizam ili eliminaciju drugih lijekova. Međutim, budući da se TMZ ne metabolizira u jetri i da se slabo veže za proteine, nije vjerojatno da bi utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Uporaba TMZ-a u kombinaciji s drugim mijelosupresivima može povećati vjerojatnost razvoja mijelosupresije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima i kunićima koji su primali TMZ u dozi od 150 mg/m^2 pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temodal se ne smije davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene lijeka Temodal tijekom trudnoće, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnim rizikom za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se TMZ u majčino mlijeko; stoga, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja temozolomidom.

Žene u generativnoj dobi

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja temozolomidom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Plodnost muškaraca

TMZ može imati genotoksične učinke. Stoga muškarci koji se liječe ovim lijekom moraju koristiti pouzdane mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TMZ malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog umora i somnolencije (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

U bolesnika koji su primali TMZ u kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja, umor, konvulzije i osip. Većina je hematoloških nuspojava bila prijavljena često; učestalost poremećaja laboratorijskih nalaza stupnja 3 - 4 navedena je nakon Tablice 4.

U bolesnika s recidivirajućim ili progresivnim gliomom mučnina (43%) i povraćanje (36%) obično su bili stupnja 1 ili 2 (0 - 5 epizoda povraćanja tijekom 24 sata) i prestali bi sami od sebe ili su se mogli lako kontrolirati standardnim antiemeticima. Incidencija teške mučnine i povraćanja iznosila je 4%.

Tablični popis nuspojava
U Tablici 4 navedene su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja TMZ-a u promet. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja razvrstana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10), često (≥1 /100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Infekcije i infestacije	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis[a], oralna kandidijaza
Manje često:	oportunističke infekcije (uključujući *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju), sepsa[†], herpesni meningoencefalitis[†], infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, virus hepatitisa B[†], *Herpes simplex*, reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis[b]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	
Manje često:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarne zloćudne bolesti uključujući mijeloičnu leukemiju
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Manje često:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija[†], pancitopenija, petehije
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijska reakcija

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom	
Manje često:	anafilaksija
Endokrini poremećaji	
Često:	Cushingoidni izgled[c]
Manje često:	dijabetes insipidus
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hiperglikemija
Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija[d], parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida[e], ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluhoća[f], vrtoglavica, tinitus, bol u uhu[g]
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
Srčani poremećaji	
Manje često:	palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava[†], intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom	
Često:	stomatitis, bol u abdomenu[h], dispepsija, disfagija
Manje često:	distenzija abdomena, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre[†], oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, eksfolijacija kože, reakcija fotoosjetljivosti, urtikarija, egzantem, dermatitis, pojačano znojenje, poremećaj pigmentacije
Nepoznato:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgija, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraće
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem[i]
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima[j], smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja[k]

[a] Uključuje faringitis, nazofaringealni faringitis, streptokokni faringitis
[b] Uključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis
[c] Uključuje Cushingoidni izgled, Cushingov sindrom
[d] Uključuje neuropatiju, perifernu neuropatiju, polineuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju
[e] Uključuje poremećaj vida, poremećaj oka
[f] Uključuje gluhoću, obostranu gluhoću, neurosenzornu gluhoću, jednostranu gluhoću
[g] Uključuje bol u uhu, nelagodu u uhu
[h] Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu
[i] Uključuje periferni edem, periferno oticanje

[j] Uključuje povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima
[k] Uključuje oštećenje zbog zračenja, oštećenje kože zbog zračenja
[†] Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Laboratorijski nalazi

Opažena je mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija), što je poznat toksičan učinak koji ograničava jačinu doze većine citotoksičnih tvari, uključujući TMZ–a. Kad su se objedinila odstupanja laboratorijskih nalaza i štetni događaji iz faze istodobnog liječenja i faze monoterapije, poremećaji broja neutrofila stupnja 3 ili 4, uključujući neutropeniju, zabilježeni su u 8% bolesnika. Poremećaji broja trombocita stupnja 3 ili 4, uključujući trombocitopeniju, opaženi su u 14% bolesnika koji su primili TMZ.

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Laboratorijski nalazi

Trombocitopenija stupnja 3 ili 4 razvila se u 19%, a neutropenija stupnja 3 ili 4 u 17% bolesnika liječenih zbog malignog glioma, što je dovelo do hospitalizacije i/ili obustave liječenja TMZ-om u 8% odnosno 4% bolesnika. Mijelosupresija se mogla predvidjeti (obično se javljala u prvih nekoliko ciklusa liječenja, a bila je najizraženija između 21. i 28. dana), a oporavak je bio brz, obično u roku od 1-2 tjedna. Nije bilo dokaza kumulativne mijelosupresije. Prisutnost trombocitopenije može povećati rizik od krvarenja, a prisutnost neutropenije ili leukopenije može povećati rizik od razvoja infekcije.

Spol

U analizi populacijske farmakokinetike temeljenoj na podacima iz kliničkih ispitivanja, podaci o najnižem broju neutrofila bili su dostupni za 101 ženu i 169 muškaraca, a podaci o najnižem broju trombocita za 110 žena i 174 muškaraca. U prvom ciklusu terapije učestalost neutropenije (ABN < 0,5 x 10^9/l) i trombocitopenije (< 20 x 10^9/l) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12% naspram 5% kod neutropenije i 9% naspram 3% kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 se u prvom ciklusu terapije razvila u 8% žena naspram 4% muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8% žena naspram 3% muškaraca. U ispitivanju sa 288 ispitanika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom neutropenija stupnja 4 nastupila je u 3% žena naspram 0% muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 1% žena naspram 0% muškaraca tijekom prvog ciklusa terapije.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja prema režimu doziranja jedanput na dan tijekom 5 dana svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m^2 (ukupna doza po ciklusu tijekom pet dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom pet dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet dana liječenja (do 64 dana), pri čemu su prijavljene nuspojave obuhvaćale supresiju koštane srži, sa ili bez infekcije, koja je u nekim slučajevima bila teška i dugotrajna te završila smrću. U slučaju predoziranja potrebna je procjena hematološkog statusa. Po potrebi treba uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici – ostali alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01A X03.

Mehanizam djelovanja

Temozolomid je triazen koji se pri fiziološkom pH brzo kemijski pretvara u aktivni spoj monometil-triazenoimidazol-karboksamid (MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC-a primarno odgovorna alkilacija na položaju gvanina O^6, uz dodatnu alkilaciju na položaju N^7. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

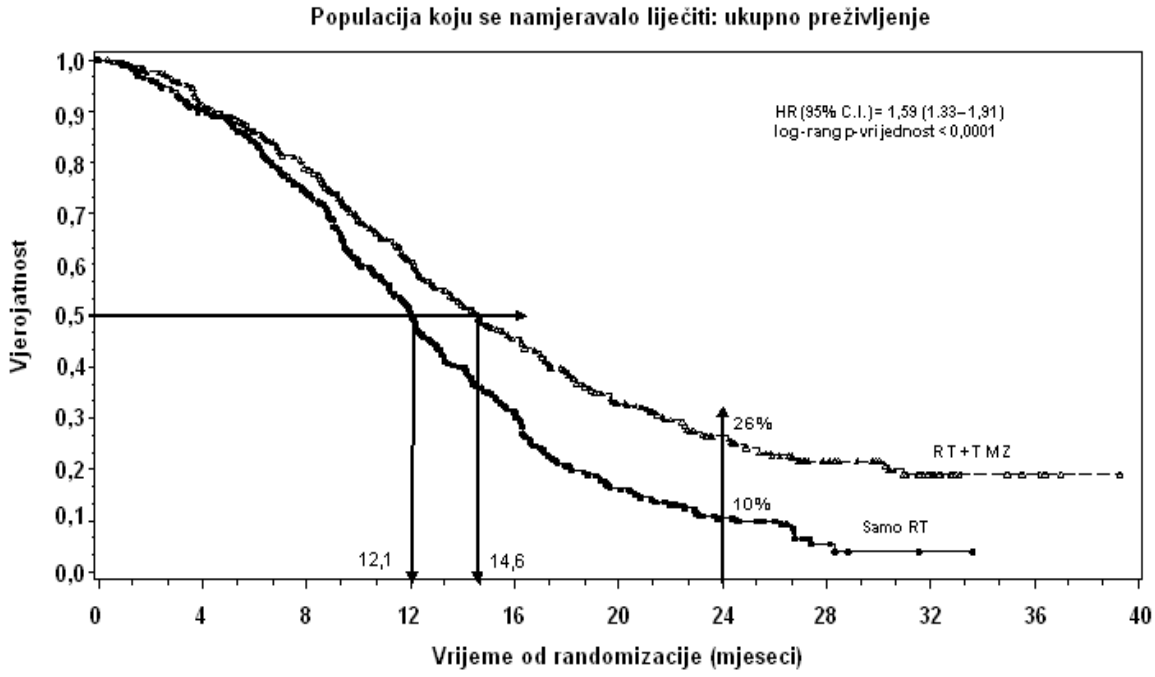
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m^2). Nakon toga slijedila je monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m^2) od 1. do 5. dana svakog ciklusa od 28 dana. Provedeno je najviše 6 ciklusa, a monoterapija bi započela 4 tjedna nakon završetka radioterapije. Bolesnici u kontrolnoj skupini liječeni su samo radioterapijom. Tijekom radioterapije i kombiniranog liječenja TMZ-om morala se primijeniti profilaksa protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije.

TMZ se primjenjivao kao "salvage" (terapija spašavanja) pokušaj liječenja tijekom razdoblja praćenja u 161 od 282 bolesnika (57%) u skupini u kojoj se primijenila samo RT te u 62 od 277 bolesnika (22%) u skupini koja je uz RT primala i TMZ.

Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95% CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang p < 0,0001 u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od dvije godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26% naspram 10%). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u usporedbi s primjenom samo RT-a (Slika 1).



Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (populacija koju se namjeravalo liječiti)

Rezultati ispitivanja nisu bili konzistentni u podskupini bolesnika s lošim izvedbenim statusom (SZO PS = 2, n = 70), za koje su ukupno preživljenje i vrijeme do progresije bolesti bili slični u obje ispitivane skupine. Ipak, u ovoj skupini bolesnika nema neprihvatljivih rizika.

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Podaci o kliničkoj djelotvornosti u bolesnika s multiformnim glioblastomom (Karnofski izvedbenog statusa [engl. *Karnofsky performance status*, KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29% ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67% ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon šest mjeseci iznosio 19%, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. *objective response rate*, ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8%.

U randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom je PFS nakon šest mjeseci bio značajno veći u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (21% naspram 8%; hi-kvadrat p = 0,008), uz medijan PFS-a od 2,89 mjeseci u prvoj odnosno 1,88 mjeseci u drugoj skupini (log rang p = 0,0063). Medijan preživljenja bio je 7,34 mjeseca u skupini koja je primala TMZ, odnosno 5,66 mjeseci u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang p = 0,33). Nakon šest mjeseci je udio bolesnika koji su preživjeli bio značajno veći u skupini bolesnika koji su primali TMZ (60%) nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44%) (hi-kvadrat p = 0,019). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80.

Podaci o vremenu do pogoršanja neurološkog statusa kao i o vremenu do pogoršanja izvedbenog statusa (KPS smanjen na < 70 bodova ili za najmanje 30 bodova) bolji su za TMZ u odnosu na prokarbazin. Medijan vremena do progresije bolesti prema ovim mjerama ishoda bio je za 0,7 do 2,1 mjeseca dulji u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang p = < 0,01 do 0,03).

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46%. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35% (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) n = 162. U 43 bolesnika prijavljena je stabilna bolest. Šestomjesečno preživljenje bez znakova bolesti u ITT populaciji iznosilo je 44%, uz medijan preživljenja bez znakova bolesti od 4,6 mjeseci, što je slično rezultatima za preživljenje bez progresije bolesti. U skupini bolesnika koja je zadovoljavala histološke kriterije rezultati djelotvornosti bili su slični. Postizanje radiološki objektivnog odgovora ili održavanje statusa bez progresije bolesti čvrsto je povezano s održanom ili poboljšanom kvalitetom života.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja, prema režimu doziranja jednom na dan tijekom pet dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

TMZ se spontano hidrolizira pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivni spoj 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima gvanina O^6 i N^7. U odnosu na AUC temozolomida izloženost MTIC-u iznosi ~2,4%, a izloženost AIC-u 23%. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu temozolomida, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (prosječno vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ^{14}C, u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze izlučeno prosječno 0,8% radioizotopa ^{14}C, što ukazuje na potpunu apsorpciju.

Distribucija

TMZ se slabo veže za proteine (10 do 20%), pa se stoga ne očekuje da ulazi u interakcije s tvarima koje imaju visok afinitet vezanja za proteine.

Ispitivanja u ljudi primjenom PET-a kao i neklinički podaci ukazuju na to da TMZ brzo prelazi krvno-moždanu barijeru i da je prisutan u cerebrospinalnom likvoru. Prodor u cerebrospinalni likvor potvrđen je u jednog bolesnika; izloženost u cerebrospinalnom likvoru, izračunata na temelju AUC-a temozolomida, iznosila je približno 30% one u plazmi, što je u skladu s podacima dobivenima u istraživanjima na životinjama.

Eliminacija

Poluvrijeme ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}C odvija se putem bubrega. Nakon peroralne primjene se približno 5 do 10% doze nalazi u mokraći u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata, dok se ostatak izlučuje u obliku temozolomidske kiseline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida ili neidentificiranih polarnih metabolita.

Koncentracije u plazmi povećavaju se sukladno dozi. Klirens iz plazme, volumen raspodjele i poluvrijeme ne ovise o dozi.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike temozolomida otkrila je da klirens TMZ-a iz plazme ne ovisi o dobi, funkciji bubrega ni pušenju. U odvojenom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetička svojstva u plazmi bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bila su slična onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Pedijatrijski bolesnici imali su veći AUC nego odrasli bolesnici; međutim, maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m^2 po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60% do 100% ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim štetnih učinaka na reproduktivni sustav mužjaka i degeneracije mrežnice. Međutim, s obzirom da su doze koje su izazvale degeneraciju mrežnice bile u rasponu letalnih doza, a sličan učinak nije opažen u kliničkim ispitivanjima, ovaj se nalaz ne smatra klinički značajnim.

TMZ je embriotoksična, teratogena i genotoksična alkilirajuća tvar. TMZ je toksičniji za štakore i pse nego za čovjeka, a klinička je doza vrlo blizu najniže letalne doze za štakore i pse. Čini se da su o dozi ovisna smanjenja broja leukocita i trombocita osjetljivi pokazatelji toksičnosti. U šestociklusnom istraživanju na štakorima opažene su razne vrste neoplazmi, uključujući karcinome dojke, keratoakantom kože i adenom bazalnih stanica, dok u istraživanjima na psima nisu primijećeni nikakvi tumori niti preneoplastične promjene. Štakori se doimaju osobito osjetljivima na onkogene učinke TMZ-a, a prvi tumori se pojavljuju u roku od 3 mjeseca nakon početne doze. Ovaj period latencije vrlo je kratak čak i za alkilirajuću tvar.

Rezultati testa Ames/salmonela i testa kromosomskih aberacija limfocita u perifernoj krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tvrde kapsule od 5 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat,
željezov oksid, žuti (E172),
indigo carmine (E132).

Tinta za označavanje:
šelak,

propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
željezov oksid, crni (E172).

Tvrde kapsule od 20 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat,
željezov oksid, žuti (E172).

Tinta za označavanje:
šelak,
propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
željezov oksid, crni (E172).

Tvrde kapsule od 100 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat,
željezov oksid, crveni (E172).

Tinta za označavanje:
šelak,
propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
željezov oksid, crni (E172).

Tvrde kapsule od 140 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat,
indigo carmine (E132).

Tinta za označavanje:
šelak,
propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
željezov oksid, crni (E172).

Tvrde kapsule od 180 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat,
željezov oksid, žuti (E172),
željezov oksid, crveni (E172).

Tinta za označavanje:
šelak,
propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
željezov oksid, crni (E172).

Tvrde kapsule od 250 mg
Sadržaj kapsule:
laktoza, bezvodna,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
tartaratna kiselina,
stearatna kiselina.

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid (E171),
natrijev laurilsulfat.

Tinta za označavanje:
šelak,
propilenglikol (E 1520),
voda, pročišćena,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,

željezov oksid, crni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice su napravljene od linearnog polietilena niske gustoće (unutarnji sloj), aluminija i polietilentereftalata.
Jedna vrećica sadrži 1 tvrdu kapsulu i nalazi se u kartonskoj kutiji.
Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože ili sluznice s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temodal dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah temeljito isprati sapunom i vodom.

Bolesnike treba savjetovati da kapsule čuvaju izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tvrde kapsule od 5 mg
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

Tvrde kapsule od 20 mg
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

Tvrde kapsule od 100 mg
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

Tvrde kapsule od 140 mg
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

Tvrde kapsule od 180 mg
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

Tvrde kapsule od 250 mg
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. siječnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. prosinca 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg temozolomida.
Nakon pripreme, 1 ml otopine za infuziju sadrži 2,5 mg temozolomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži 55,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temodal je indiciran za liječenje:
- odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, istodobno s radioterapijom (RT), a zatim kao monoterapija.
- djece od navršene tri godine starosti, adolescenata i odraslih bolesnika s malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom, koji je recidivirao ili napreduje nakon standardne terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Temodal smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u onkološkom liječenju tumora mozga.

Mogu se primjenjivati antiemetici (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Temodal se primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom (faza istodobnog liječenja), nakon čega slijedi do 6 ciklusa monoterapije temozolomidom (TMZ) (faza monoterapije).

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m^2 na dan tijekom 42 dana uz istodobnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o odgodi ili prekidu primjene TMZ-a prema kriterijima hematološke i nehematološke toksičnosti. Davanje TMZ-a može se nastaviti tijekom 42 dana faze istodobnog liječenja (do najviše 49 dana) ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:
- apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9$/l
- broj trombocita $\geq 100 \times 10^9$/l

- nehematološka toksičnost prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria,* CTC) ≤ stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Tijekom liječenja se svakog tjedna mora napraviti kompletna krvna slika. Primjena TMZ-a mora se privremeno prekinuti ili trajno obustaviti u fazi istodobnog liječenja ako se ispune kriteriji hematološke i nehematološke toksičnosti navedeni u Tablici 1.

Tablica 1. Privremen ili trajan prekid primjene TMZ-a tijekom faze istodobnog liječenja radioterapijom i TMZ-om

Toksičnost	Privremeni prekid primjene TMZ-a[a]	Trajni prekid primjene TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	≥ 0,5 i < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Broj trombocita	≥ 10 i < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupnja 2	CTC stupnja 3 ili 4

a: Istodobno liječenje temozolomidom može se nastaviti kada su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti: apsolutni broj neutrofila ≥ 1,5 x 10^9/l; broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l; nehematološka toksičnost prema CTC ≤ stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Faza monoterapije

Četiri tjedna nakon završetka faze istodobnog liječenja TMZ-om + RT, TMZ se primjenjuje kao monoterapija u najviše 6 ciklusa. U prvom ciklusu monoterapije TMZ se daje u dozi od 150 mg/m^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1,5 x 10^9/l, a broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana liječenja (21 dan nakon prve doze TMZ-a). Dozu treba smanjiti ili prekinuti davanje lijeka sukladno naputcima u Tablici 3.

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije

Razina doze	Doza TMZ-a (mg/m^2/dan)	Napomene
–1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2.-6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

Tablica 3. Smanjenje doze ili prekid primjene TMZ-a u fazi monoterapije

Toksičnost	Smanjiti dozu TMZ-a za jednu razinu[a]	Prekinuti primjenu TMZ–a
Apsolutni broj neutrofila	< 1,0 x 10^9/l	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	< 50 x 10^9/l	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4[b]

a: doze TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi neprihvatljive toksične učinke
- ako se nakon smanjenja doze ponovno jave isti nehematološki toksični učinci stupnja 3 (osim alopecije, mučnine i povraćanja)

Odrasli bolesnici i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 godine ili stariji s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom:

Ciklus liječenja traje 28 dana. U bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom, TMZ se primjenjuje u dozi od 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m^2 jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1). Sigurnost i djelotvornost TMZ–a u djece mlađe od tri godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Farmakokinetika TMZ-a u bolesnika s normalnom funkcijom jetre bila je slična kao u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Nema podataka o primjeni TMZ-a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C po Childu) ili s oštećenom funkcijom bubrega. Sudeći prema farmakokinetičkim svojstvima TMZ-a, vjerojatno neće biti potrebno smanjivati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili oštećenjem funkcije bubrega bilo kojeg stupnja. Ipak, potreban je oprez kad se TMZ primjenjuje u ovih bolesnika.

Stariji bolesnici

Na temelju farmakokinetičke analize populacije bolesnika u dobi od 19 do 78 godina, dob ne utječe na klirens TMZ-a. Ipak, čini se da je u starijih bolesnika (> 70 godina) povećan rizik od razvoja neutropenije i trombocitopenije (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju mora se primijeniti **isključivo intravenskom infuzijom. Ne smije se** primijeniti nekim drugim putem, primjerice intratekalno, intramuskularno ili supkutano. Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju može se primijeniti u istoj infuzijskoj liniji s injekcijom 0,9%-tnog natrijevog klorida. Ovaj lijek nije kompatibilan s otopinama dekstroze.

Odgovarajuću dozu TMZ-a treba primijeniti intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe tijekom razdoblja od 90 minuta.

Kao i kod drugih sličnih kemoterapeutika, preporučuje se oprez kako bi se izbjegla ekstravazacija. U bolesnika koji su primali Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju prijavljene su lokalne nuspojave na mjestu injiciranja, koje su većinom bile blage i kratkotrajne. Neklinička ispitivanja nisu pokazala trajno oštećenje tkiva (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Temodal je dostupan i u obliku tvrdih kapsula (za peroralnu primjenu). Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju primijenjen u obliku intravenske infuzije tijekom 90 minuta bioekvivalentan je tvrdim kapsulama (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na dakarbazin (DTIC).

Teška mijelosupresija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

Oportunističke infekcije (kao što su pneumocystis jirovecii penumonija) i reaktivacija infekcija (kao što su HBV, CMV) primijećene su tijekom liječenja TMZ-om (vidjeti dio 4.8).

Herpesni meningoencefalitis
U slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, herpesni meningoencefalitis (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) opažen je kod bolesnika koji primaju terapiju TMZ-om u kombinaciji s radioterapijom, uključujući slučajeve istodobne primjene steroida.

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*

Bolesnici koji su u pilot ispitivanju istodobno primali TMZ i RT prema produljenom 42-dnevnom režimu liječenja bili su izloženi osobitom riziku od razvoja pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*. Stoga je potrebno primijeniti profilaksu protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije u svih bolesnika koji istodobno primaju TMZ i RT prema režimu liječenja od 42 dana (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1.

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. Međutim, sve bolesnike koji primaju TMZ, a osobito bolesnike koji primaju steroide, treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja *Pneumocystis jirovecii* pneumonije, bez obzira na režim doziranja. U bolesnika koji su primali TMZ, osobito u kombinaciji s deksametazonom ili drugim steroidima, prijavljeni su slučajevi zatajenja dišnoga sustava sa smrtnim ishodom.

HBV

Prijavljen je hepatitis B uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Prije započinjanja liječenja u bolesnika koji su seropozitivni na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolešću) potrebno je konzultirati stručnjaka za bolesti jetre. Tijekom liječenja bolesnika je potrebno nadzirati i odgovarajuće zbrinuti.

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom, prijavljeno je u bolesnika liječenih TMZ-om (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja potrebno je provesti pretrage funkcije jetre. U slučaju njihovog odstupanja od normalnih vrijednosti liječnici moraju procijeniti omjer koristi/rizika prije započinjanja liječenja temozolomidom uključujući i mogućnost zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. U bolesnika na 42-dnevnom terapijskom ciklusu, pretrage funkcije jetre potrebno je ponoviti sredinom tog ciklusa. Nakon svakog terapijskog ciklusa svim bolesnicima je potrebno provjeriti pretrage funkcije jetre. U bolesnika sa značajnim odstupanjima od normalnih vrijednosti funkcije jetre, liječnici trebaju procijeniti omjer koristi/rizika za nastavak liječenja. Toksičnost jetre može nastupiti nekoliko tjedana ili više nakon zadnje primjene temozolomida.

Zloćudne bolesti

Vrlo su rijetko prijavljeni i slučajevi mijelodisplastičnog sindroma i sekundarnih zloćudnih bolesti, uključujući mijeloičnu leukemiju (vidjeti dio 4.8).

Primjena antiemetika

Mučnina i povraćanje su vrlo često povezani s liječenjem TMZ-om.
Antiemetici se mogu primijeniti prije ili nakon uzimanja TMZ-a.

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Preporučuje se primjena antiemetičke profilakse prije početne doze temozolomida u fazi istodobnog liječenja, a izrazito se preporučuje u fazi monoterapije.

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

Bolesnicima koji su jako povraćali (stupanj 3 ili 4) tijekom prethodnog ciklusa liječenja možda će biti potrebno dati antiemetik.

Laboratorijski parametri

U bolesnika liječenih TMZ-om može se razviti mijelosupresija uključujući produljenu pancitopeniju koja može dovesti do razvoja aplastične anemije, koja je u nekim slučajevima imala smrtni ishod. U nekim slučajevima istodobna izloženost lijekovima povezanima s razvojem aplastične anemije, uključujući karbamazepin, fenitoin i sulfametoksazol/trimetoprim, otežava procjenu. Prije primjene temozolomida moraju biti zadovoljeni sljedeći laboratorijski parametri: ABN $\geq$ 1,5 x 10^9/l i broj trombocita $\geq$ 100 x 10^9/l. Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana (21 dan nakon prve doze) ili unutar 48 sati od tog dana, a zatim jednom tjedno sve dok ABN ne bude > 1,5 x 10^9/l, a broj trombocita > 100 x 10^9/l. Ako tijekom bilo kojeg ciklusa ABN padne na < 1,0 x 10^9/l ili je broj trombocita < 50 x 10^9/l, u sljedećem se ciklusu doza mora sniziti za jednu razinu (vidjeti dio 4.2). Razine doza su 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 i 200 mg/m^2. Najniža preporučena doza iznosi 100 mg/m^2.

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Stariji bolesnici (> 70 godina)

Stariji bolesnici izloženi su povećanom riziku od razvoja neutropenije i trombocitopenije u odnosu na mlađe bolesnike. Stoga je potreban osobit oprez kad se TMZ primjenjuje u starijih bolesnika.

Osobe ženskog spola

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Osobe muškog spola

Muškarcima koji se liječe TMZ-om treba savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 55,2 mg natrija po bočici, što odgovara 2,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U zasebnom ispitivanju faze I primjena TMZ-a s ranitidinom nije izazvala promjene u opsegu apsorpcije temozolomida niti u izloženosti njegovu aktivnom metabolitu monometil-triazenoimidazol-karboksamidu (MTIC).

Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike u ispitivanjima faze II, istodobna primjena s deksametazonom, proklorperazinom, fenitoinom, karbamazepinom, ondansetronom, antagonistima H_2-receptora te fenobarbitalom nije promijenila klirens TMZ-a. Istodobna primjena s valproičnom kiselinom bila je povezana s malim, no statistički značajnim smanjenjem klirensa TMZ-a.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se odredio učinak TMZ-a na metabolizam ili eliminaciju drugih lijekova. Međutim, budući da se TMZ ne metabolizira u jetri i da se slabo veže za proteine, nije vjerojatno da bi utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Primjena TMZ-a u kombinaciji s drugim mijelosupresivima može povećati vjerojatnost razvoja mijelosupresije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima i kunićima koji su primali TMZ u dozi od 150 mg/m^2 pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temodal se ne smije davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene lijeka Temodal tijekom trudnoće, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnim rizikom za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se TMZ u majčino mlijeko; stoga, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja temozolomidom.

Žene u generativnoj dobi

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja temozolomidom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Plodnost muškaraca

TMZ može imati genotoksične učinke. Stoga muškarci koji se liječe ovim lijekom moraju koristiti pouzdane mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca

nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TMZ malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog umora i somnolencije (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja s tvrdim kapsulama

U bolesnika koji su primali TMZ u kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja, umor, konvulzije i osip. Većina je hematoloških nuspojava bila prijavljena često; učestalost poremećaja laboratorijskih nalaza stupnja 3 - 4 navedena je nakon Tablice 4.

U bolesnika s recidivirajućim ili progresivnim gliomom mučnina (43%) i povraćanje (36%) obično su bili stupnja 1 ili 2 (0 - 5 epizoda povraćanja tijekom 24 sata) i prestali bi sami od sebe ili su se mogli lako kontrolirati standardnim antiemeticima. Incidencija teške mučnine i povraćanja iznosila je 4%.

Tablični popis nuspojava
U Tablici 4 navedene su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja TMZ-a u promet. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja razvrstana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10), često (≥1 /100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Infekcije i infestacije	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis[a], oralna kandidijaza
Manje često:	oportunističke infekcije (uključujući *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju), sepsa[†], herpesni meningoencefalitis[†], infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, virus hepatitisa B[†], *Herpes simplex*, reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis[b]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	
Manje često:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarne zloćudne bolesti uključujući mijeloičnu leukemiju
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Manje često:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija[†], pancitopenija, petehije
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijska reakcija
Manje često:	anafilaksija

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom	
Endokrini poremećaji	
Često:	Cushingoidni izgled[c]
Manje često:	dijabetes insipidus
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hiperglikemija
Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija[d], parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida[e], ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluhoća[f], vrtoglavica, tinitus, bol u uhu[g]
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
Srčani poremećaji	
Manje često:	palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava[†], intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, bol u abdomenu[h], dispepsija, disfagija

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom	
Manje često:	distenzija abdomena, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre[†], oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, eksfolijacija kože, reakcija fotoosjetljivosti, urtikarija, egzantem, dermatitis, pojačano znojenje, poremećaj pigmentacije
Nepoznato:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgija, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraće
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem[i]
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima[j], smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja[k]

[a] Uključuje faringitis, nazofaringealni faringitis, streptokokni faringitis
[b] Uključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis
[c] Uključuje Cushingoidni izgled, Cushingov sindrom
[d] Uključuje neuropatiju, perifernu neuropatiju, polineuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju
[e] Uključuje poremećaj vida, poremećaj oka
[f] Uključuje gluhoću, obostranu gluhoću, neurosenzornu gluhoću, jednostranu gluhoću
[g] Uključuje bol u uhu, nelagodu u uhu
[h] Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu
[i] Uključuje periferni edem, periferno oticanje
[j] Uključuje povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima
[k] Uključuje oštećenje zbog zračenja, oštećenje kože zbog zračenja
[†] Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Laboratorijski nalazi

Opažena je mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija), što je poznat toksičan učinak koji ograničava jačinu doze većine citotoksičnih tvari, uključujući TMZ–a. Kad su se objedinila odstupanja laboratorijskih nalaza i štetni događaji iz faze istodobnog liječenja i faze monoterapije, poremećaji broja neutrofila stupnja 3 ili 4, uključujući neutropeniju, zabilježeni su u 8% bolesnika. Poremećaji broja trombocita stupnja 3 ili 4, uključujući trombocitopeniju, opaženi su u 14% bolesnika koji su primili TMZ.

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Laboratorijski nalazi

Trombocitopenija stupnja 3 ili 4 razvila se u 19%, a neutropenija stupnja 3 ili 4 u 17% bolesnika liječenih zbog malignog glioma, što je dovelo do hospitalizacije i/ili obustave liječenja TMZ-om u 8% odnosno 4% bolesnika. Mijelosupresija se mogla predvidjeti (obično se javljala u prvih nekoliko ciklusa liječenja, a bila je najizraženija između 21. i 28. dana), a oporavak je bio brz, obično u roku od 1-2 tjedna. Nije bilo dokaza kumulativne mijelosupresije. Prisutnost trombocitopenije može povećati rizik od krvarenja, a prisutnost neutropenije ili leukopenije može povećati rizik od razvoja infekcije.

Spol

U analizi populacijske farmakokinetike temeljenoj na podacima iz kliničkih ispitivanja, podaci o najnižem broju neutrofila bili su dostupni za 101 ženu i 169 muškaraca, a podaci o najnižem broju trombocita za 110 žena i 174 muškaraca. U prvom ciklusu terapije učestalost neutropenije (ABN < 0,5 x 10^9/l) i trombocitopenije (< 20 x 10^9/l) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12% naspram 5% kod neutropenije i 9% naspram 3% kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 se u prvom ciklusu terapije razvila u 8% žena naspram 4% muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8% žena naspram 3% muškaraca. U ispitivanju sa 288 ispitanika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom neutropenija stupnja 4 nastupila je u 3% žena naspram 0% muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 1% žena naspram 0% muškaraca tijekom prvog ciklusa terapije.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja prema režimu doziranja jedanput na dan tijekom 5 dana svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja intravenske primjene

Primjenom lijeka Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju postižu se doza TMZ-a te izloženost TMZ-u i njegovu aktivnom metabolitu MTIC-u ekvivalentne onima koje se postižu odgovarajućom dozom Temodal tvrdih kapsula (vidjeti dio 5.2). Nuspojave prijavljene tijekom dva klinička ispitivanja formulacije za intravensku primjenu (n = 35), a koje nisu prijavljene u ispitivanjima s tvrdim kapsulama, bile su reakcije na mjestu infuzije: bol, nadraženost, svrbež, toplina, oteklina i eritem, kao i hematom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m^2 (ukupna doza po ciklusu tijekom pet dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom pet dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet dana liječenja (do 64 dana), pri čemu su prijavljene nuspojave obuhvaćale supresiju koštane srži, sa ili bez infekcije, koja je u nekim slučajevima bila teška i dugotrajna te završila smrću. U slučaju predoziranja potrebna je procjena hematološkog statusa. Po potrebi treba uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici – ostali alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01A X03.

Mehanizam djelovanja

Temozolomid je triazen koji se pri fiziološkom pH brzo kemijski pretvara u aktivni spoj monometil-triazenoimidazol-karboksamid (MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC-a primarno odgovorna alkilacija na položaju gvanina O^6, uz dodatnu alkilaciju na položaju N^7. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

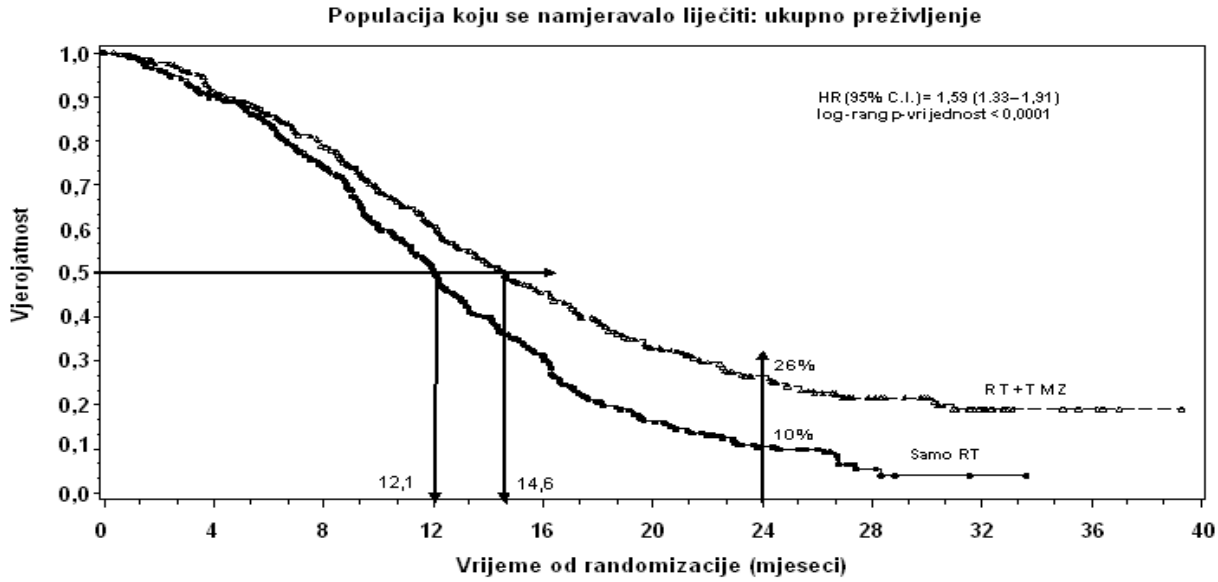
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m^2). Nakon toga slijedila je monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m^2) od 1. do 5. dana svakog ciklusa od 28 dana. Provedeno je najviše 6 ciklusa, a monoterapija bi započela 4 tjedna nakon završetka radioterapije. Bolesnici u kontrolnoj skupini liječeni su samo radioterapijom. Tijekom radioterapije i kombiniranog liječenja TMZ-om morala se primijeniti profilaksa protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije.

TMZ se primjenjivao kao "salvage" (terapija spašavanja) pokušaj liječenja tijekom razdoblja praćenja u 161 od 282 bolesnika (57%) u skupini u kojoj se primijenila samo RT te u 62 od 277 bolesnika (22%) u skupini koja je uz RT primala i TMZ.

Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95% CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang p < 0,0001 u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od dvije godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26% naspram 10%). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u usporedbi s primjenom samo RT-a (Slika 1).



Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (populacija koju se namjeravalo liječiti)

Rezultati ispitivanja nisu bili konzistentni u podskupini bolesnika s lošim izvedbenim statusom (SZO PS = 2, n = 70), za koje su ukupno preživljenje i vrijeme do progresije bolesti bili slični u obje ispitivane skupine. Ipak, u ovoj skupini bolesnika nema neprihvatljivih rizika.

<u>*Recidivirajući ili progresivni maligni gliom*</u>

Podaci o kliničkoj djelotvornosti u bolesnika s multiformnim glioblastomom (Karnofski izvedbenog statusa [engl. *Karnofsky performance status*, KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29% ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67% ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon šest mjeseci iznosio 19%, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. *objective response rate*, ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8%.

U randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom je PFS nakon šest mjeseci bio značajno veći u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (21% naspram 8%; hi-kvadrat p = 0,008), uz medijan PFS-a od 2,89 mjeseci u prvoj odnosno 1,88 mjeseci u drugoj skupini (log rang p = 0,0063). Medijan preživljenja bio je 7,34 mjeseca u skupini koja je primala TMZ, odnosno 5,66 mjeseci u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang p = 0,33). Nakon šest mjeseci je udio bolesnika koji su preživjeli bio značajno veći u skupini bolesnika koji su primali TMZ (60%) nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44%) (hi-kvadrat p = 0,019). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80.

Podaci o vremenu do pogoršanja neurološkog statusa kao i o vremenu do pogoršanja izvedbenog statusa (KPS smanjen na < 70 bodova ili za najmanje 30 bodova) bolji su za TMZ u odnosu na prokarbazin. Medijan vremena do progresije bolesti prema ovim mjerama ishoda bio je za 0,7 do 2,1 mjeseca dulji u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang p = < 0,01 do 0,03).

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46%. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35% (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) n = 162. U 43 bolesnika prijavljena je stabilna bolest. Šestomjesečno preživljenje bez znakova bolesti u ITT populaciji iznosilo je 44%, uz medijan preživljenja bez znakova bolesti od 4,6 mjeseci, što je slično rezultatima za preživljenje bez progresije bolesti. U skupini bolesnika koja je zadovoljavala histološke kriterije rezultati djelotvornosti bili su slični. Postizanje radiološki objektivnog odgovora ili održavanje statusa bez progresije bolesti čvrsto je povezano s održanom ili poboljšanom kvalitetom života.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja, prema režimu doziranja jednom na dan tijekom pet dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

TMZ se spontano hidrolizira pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivni spoj 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima gvanina O^6 i N^7. U odnosu na AUC temozolomida izloženost MTIC-u iznosi ~2,4%, a izloženost AIC-u 23%. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu temozolomida, odnosno 1,8 sati.

U otvorenom, dvostruko križnom ispitivanju bioekvivalencije farmakokinetike peroralno i intravenski primijenjenog TMZ-a u bolesnika s primarnim zloćudnim tumorima SŽS-a utvrđeno je da su C_{max} i AUC temozolomida i MTIC-a nakon primjene lijeka Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju tijekom 90 minuta ekvivalentni onima nakon primjene Temodal tvrdih kapsula u dozi od 150 mg/m^2. Nakon 90-minutne intravenske infuzije prosječna vrijednost C_{max} TMZ-a iznosila je 7,4 µg/ml, a MTIC-a 320 ng/ml. Prosječan AUC ($0 \rightarrow \infty$) TMZ-a bio je 25 µg•h/ml, a MTIC-a 1,004 ng•h/ml.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (prosječno vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ^{14}C, u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze izlučeno prosječno 0,8% radioizotopa ^{14}C, što ukazuje na potpunu apsorpciju.

Distribucija

TMZ se slabo veže za proteine (10 do 20%) pa se stoga ne očekuje da ulazi u interakcije s tvarima koje imaju visok afinitet vezanja za proteine.

Ispitivanja u ljudi primjenom PET-a kao i neklinički podaci ukazuju na to da TMZ brzo prelazi krvno-moždanu barijeru i da je prisutan u cerebrospinalnom likvoru. Prodor u cerebrospinalni likvor potvrđen je u jednog bolesnika; izloženost u cerebrospinalnom likvoru, izračunata na temelju AUC-a temozolomida, iznosila je približno 30% one u plazmi, što je u skladu s podacima dobivenima u istraživanjima na životinjama.

Eliminacija

Poluvrijeme ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}C odvija se putem bubrega. Nakon peroralne primjene se približno 5 do 10% doze nalazi u mokraći u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata, dok se ostatak izlučuje u obliku temozolomidske kiseline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida ili neidentificiranih polarnih metabolita.

Koncentracije u plazmi povećavaju se sukladno dozi. Klirens iz plazme, volumen raspodjele i poluvrijeme ne ovise o dozi.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike temozolomida otkrila je da klirens TMZ-a iz plazme ne ovisi o dobi, funkciji bubrega ni pušenju. U odvojenom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetička svojstva u plazmi bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bila su slična onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Pedijatrijski bolesnici imali su veći AUC nego odrasli bolesnici; međutim, maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m^2 po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60% do 100% ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim štetnih učinaka na reproduktivni sustav mužjaka i degeneracije mrežnice. Međutim, s obzirom da su doze koje su izazvale degeneraciju mrežnice bile u rasponu letalnih doza, a sličan učinak nije opažen u kliničkim ispitivanjima, ovaj se nalaz ne smatra klinički značajnim.

TMZ je embriotoksična, teratogena i genotoksična alkilirajuća tvar. TMZ je toksičniji za štakore i pse nego za čovjeka, a klinička je doza vrlo blizu najniže letalne doze za štakore i pse. Čini se da su o dozi ovisna smanjenja broja leukocita i trombocita osjetljivi pokazatelji toksičnosti. U šestociklusnom istraživanju na štakorima opažene su razne vrste neoplazmi, uključujući karcinome dojke, keratoakantom kože i adenom bazalnih stanica, dok u istraživanjima na psima nisu primijećeni nikakvi tumori niti preneoplastične promjene. Štakori se doimaju osobito osjetljivima na onkogene učinke TMZ-a, a prvi tumori se pojavljuju u roku od 3 mjeseca nakon početne doze. Ovaj period latencije vrlo je kratak čak i za alkilirajuću tvar.

Rezultati testa Ames/salmonela i testa kromosomskih aberacija limfocita u perifernoj krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

Formulacija za intravensku primjenu izazvala je lokalnu nadraženost na mjestu injiciranja i u kunića i u štakora. Nadraženost je bila prolazna i nije bila povezana s trajnim oštećenjem tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
treonin
polisorbat 80
natrijev citrat (za podešavanje pH)
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 4 godine

Pripremljena otopina: nakon pripreme je dokazana kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 14 sati na temperaturi od 25°C, uključujući i vrijeme trajanja infuzije.
S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se priprema nije odvijala u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Za uvjete čuvanja pripremljenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od prozirnog stakla tipa I, s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s "flip-off" kapicom boje breskve. Jedna bočica sadrži 100 mg temozolomida.

Temodal 2,5 mg/ml dostupan je u pakiranju od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju. Potrebno je koristiti rukavice i primijeniti aseptičku tehniku. Ako Temodal 2,5 mg/ml dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah temeljito isprati sapunom i vodom.

Svaka bočica mora se pripremiti za primjenu sa 41 ml sterilne vode za injekcije. Tako pripremljena otopina sadrži 2,5 mg/ml temozolomida. Bočicu treba nježno vrtjeti, a ne tresti. Otopina se mora pregledati, a bočica koja sadrži vidljive čestice ne smije se upotrijebiti. Sukladno ukupnoj propisanoj dozi, iz bočice treba izvući najviše 40 ml pripremljene otopine i prebaciti je u praznu 250-mililitarsku infuzijsku vrećicu (PVC ili poliolefin). Cijevi infuzijske pumpe treba pričvrstiti na vrećicu, pročistiti ih te zatim zatvoriti zatvaračem. Temodal 2,5 mg/ml mora se primijeniti **isključivo** intravenskom infuzijom u trajanju od 90 minuta.

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju može se primijeniti u istoj infuzijskoj liniji s injekcijom 0,9%-tnog natrijevog klorida. Ovaj lijek nije kompatibilan s otopinama dekstroze.
Zbog nedostatka dodatnih podataka ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti primjenjivati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. siječnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. prosinca 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 5 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/024 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/025 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 20 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/013 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/014 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 100 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/015 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/016 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 140 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/017 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/018 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 180 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/019 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/020 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOJA SADRŽI 5 ILI 20 TVRDIH KAPSULA LIJEKA TEMODAL 250 mg POJEDINAČNO ZATVORENIH U VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula u vrećicama
20 tvrdih kapsula u vrećicama

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Kapsule ne otvarati, ne drobiti i ne žvakati. Progutati ih cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavati kontakt praška s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/021 (5 tvrdih kapsula)
EU/1/98/096/022 (20 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temodal 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 5 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 5 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 20 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 20 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 100 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 100 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 140 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 140 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 180 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 180 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA KOJA SADRŽI 1 TVRDU KAPSULU LIJEKA TEMODAL 250 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temodal 250 mg kapsule
temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg temozolomida.
Nakon pripreme 1 ml otopine za infuziju sadrži 2,5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol (E421), treonin, polisorbat 80, natrijev citrat i kloridna kiselina, koncentrirana za podešavanje pH.
Za dodatne informacije o natriju pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
1 bočica 100 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Izbjegavati kontakt s kožom, očima i nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Nakon pripreme, otopinu upotrijebiti u roku od 14 sati na temperaturi od 25°C, uključujući i vrijeme trajanja infuzije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/023

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg temozolomida.
Nakon pripreme, 1 ml otopine za infuziju sadrži 2,5 mg.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol (E421), treonin, polisorbat 80, natrijev citrat i kloridna kiselina, koncentrirana za podešavanje pH.
Za dodatne informacije o natriju pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
100 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu, za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Izbjegavati kontakt s kožom, očima i nosom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Nakon pripreme: 14 sati na temperaturi od 25°C, uključujući i vrijeme trajanja infuzije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/096/023

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Temodal 5 mg tvrde kapsule
Temodal 20 mg tvrde kapsule
Temodal 100 mg tvrde kapsule
Temodal 140 mg tvrde kapsule
Temodal 180 mg tvrde kapsule
Temodal 250 mg tvrde kapsule
temozolomid (temozolomidum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Temodal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temodal
3. Kako uzimati Temodal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Temodal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Temodal i za što se koristi

Temodal sadrži lijek pod nazivom temozolomid. To je lijek protiv tumora.

Temodal se koristi za liječenje određenih vrsta tumora mozga:
- u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom. Temodal se najprije koristi zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja), a zatim kao jedini lijek (faza monoterapije).
- u djece u dobi od 3 godine i starije te u odraslih bolesnika s malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom. U ovom slučaju Temodal se koristi ako se tumor ponovno pojavio ili se pogoršava nakon standardne terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temodal

Nemojte uzimati Temodal
- ako ste alergični na temozolomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali alergijsku reakciju na dakarbazin (antitumorski lijek, poznat i kao DTIC). Znakovi alergijske reakcije obuhvaćaju osjećaj svrbeža, nedostatak daha ili piskanje pri disanju, oticanje lica, usana, jezika ili grla.
- ako imate jako smanjen broj određenih vrsta krvnih stanica (mijelosupresiju), primjerice bijelih krvnih stanica ili trombocita. Te su krvne stanice važne za obranu od infekcija te za pravilno zgrušavanje krvi. Prije nego započnete s liječenjem, liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku kako bi se uvjerio da imate dovoljno tih stanica.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Temodal,
- jer će Vas se morati pomno nadzirati zbog moguće pojave teškog oblika upale pluća uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*. Ako ste bolesnik s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, uzimat ćete Temodal u kombinaciji sa zračenjem tijekom 42 dana. U tom slučaju liječnik će Vam propisati i lijekove za sprječavanje ove vrste upale pluća.
- ako ste ikada imali ili trenutno možda imate infekciju hepatitisom B. Ovo je zato što Temodal može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B, što u nekim slučajevima može imati smrtni ishod. Liječnik će detaljno pregledati bolesnike prije početka liječenja kako bi se utvrdilo postoje li znakovi ove infekcije.
- ako imate smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemiju), bijelih krvnih stanica i trombocita ili problema sa zgrušavanjem krvi prije početka liječenja, ili se ti poremećaji razviju tijekom liječenja. Vaš liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu, privremeno odnosno trajno prekinuti liječenje ili promijeniti Vaše liječenje. Možda će Vam biti potrebna i druga terapija. U nekim će slučajevima možda biti neophodno prekinuti liječenje lijekom Temodal. Tijekom liječenja će se često provoditi krvne pretrage radi praćenja nuspojava lijeka Temodal na krvne stanice.
- jer može postojati malen rizik od razvoja drugih promjena krvnih stanica, uključujući leukemiju.
- ako imate mučninu i/ili povraćanje što su vrlo česte nuspojave lijeka Temodal (pogledajte dio 4.) Vaš liječnik Vam može propisati lijek koji sprječava povraćanje (antiemetik). Ako često povraćate prije ili za vrijeme liječenja, upitajte svog liječnika u koje je vrijeme najbolje uzimati Temodal dok povraćanje ne bude pod kontrolom. Ako povratite nakon uzimanja doze, nemojte uzeti sljedeću dozu istoga dana.
- ako dobijete vrućicu ili simptome infekcije, odmah se javite svom liječniku.
- ako ste stariji od 70 godina, možete biti skloniji infekcijama, stvaranju modrica ili krvarenju.
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima, možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Temodal.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije ispitivan u djece mlađe od 3 godine te im ga stoga nemojte davati. Informacije o primjeni lijeka Temodal u djece starije od 3 godine su ograničene.

Drugi lijekovi i Temodal
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. To je zbog toga što se ne smijete liječiti lijekom Temodal tijekom trudnoće, osim ako ga Vaš liječnik nije izričito propisao.

Bolesnice koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Temodal i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Morate prekinuti dojenje dok se liječite lijekom Temodal.

Plodnost muškaraca
Temodal može uzrokovati trajnu neplodnost. Bolesnici muškog spola moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije te ne smiju pokušavati začeti dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Preporučuje se da potraže savjet kako pohraniti spermu prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Temodal može uzrokovati umor ili pospanost. U tom slučaju nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima ili voziti bicikl dok ne vidite kako ovaj lijek djeluje na Vas (vidjeti dio 4).

Temodal sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Temodal sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Temodal

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza i trajanje liječenja

Vaš liječnik će izračunati dozu lijeka Temodal primjerenu za Vas. Ona ovisi o Vašoj veličini (visini i težini) te o tome je li se tumor ponovno pojavio i jeste li ranije već primali kemoterapiju.
Liječnik Vam može dati i neke druge lijekove (antiemetike) koje ćete uzimati prije i/ili nakon što uzmete lijek Temodal radi izbjegavanja ili kontrole mučnine i povraćanja.

Bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom:
Ako ste novodijagnosticirani bolesnik, liječenje će se odvijati u dvije faze:
- prvo liječenje zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja)
- zatim liječenje samo lijekom Temodal (faza monoterapije).

U fazi istodobnog liječenja liječnik će započeti primjenu lijeka Temodal u dozi od 75 mg/m^2 (uobičajena doza). Tu ćete dozu uzimati svakodnevno tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) u kombinaciji sa zračenjem. Uzimanje lijeka Temodal može se odgoditi ili prekinuti ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek tijekom faze istodobnog liječenja.
Nakon završetka terapije zračenjem, prekinut ćete liječenje na 4 tjedna. Tako će se Vaše tijelo moći oporaviti.
Potom ćete započeti fazu monoterapije.

Doza i način uzimanja lijeka Temodal u fazi monoterapije razlikovat će se od prethodne faze. Liječnik će izračunati točnu dozu lijeka Temodal koja Vam je potrebna. Liječenje se može odvijati u ukupno 6 terapijskih razdoblja (ciklusa). Svaki ciklus traje 28 dana. Uzimat ćete novu dozu lijeka Temodal jedanput na dan prvih 5 dana svakog ciklusa ("dani doziranja"). Prva doza iznosit će 150 mg/m^2.
Zatim slijede 23 dana bez uzimanja lijeka Temodal, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.
Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus. Ponovno ćete uzimati Temodal jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez lijeka Temodal. Ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek u svakom terapijskom ciklusu, može se prilagoditi doza lijeka Temodal, odnosno odgoditi ili prekinuti uzimanje lijeka.

Bolesnici s tumorom koji se ponovno pojavio ili pogoršao (malignim gliomom, poput multiformnog glioblastoma ili anaplastičnog astrocitoma), koji uzimaju samo Temodal:

Ciklus liječenja lijekom Temodal traje 28 dana.
Uzimat ćete samo Temodal jedanput na dan prvih pet dana. Ova dnevna doza ovisi o tome jeste li ranije već primali kemoterapiju.

Ako niste prethodno liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temodal bit će 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih pet dana. Ako ste ranije već liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temodal bit će 150 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih pet dana.
Zatim slijede 23 dana bez uzimanja lijeka Temodal, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus. Ponovno ćete uzimati Temodal jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez lijeka Temodal.

Prije svakog novog terapijskog ciklusa napravit će Vam krvne pretrage kako bi se utvrdilo treba li prilagoditi dozu lijeka Temodal. S obzirom na rezultate krvnih pretraga liječnik može prilagoditi dozu lijeka za sljedeći ciklus.

Kako uzimati Temodal

Uzmite propisanu dozu lijeka Temodal jedanput na dan, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme.

Kapsule uzmite na prazan želudac; primjerice, najmanje sat vremena prije nego što planirate doručkovati. Kapsule progutajte cijele, s čašom vode. Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt praška s kožom, očima ili nosom. Ako prah slučajno dospije u oči ili nos, isperite ih vodom.
Ovisno o dozi koju Vam je liječnik propisao, možda ćete morati uzimati više od jedne kapsule, koje su različite jačine (sadrže različitu količinu djelatne tvari u miligramima). Svaka jačina kapsule ima kapicu druge boje (vidjeti tablicu u nastavku).

Jačina	Boja kapice
Temodal **5 mg** tvrde kapsule	zelena
Temodal **20 mg** tvrde kapsule	žuta
Temodal **100 mg** tvrde kapsule	ružičasta
Temodal **140 mg** tvrde kapsule	plava
Temodal **180 mg** tvrde kapsule	narančasta
Temodal **250 mg** tvrde kapsule	bijela

Budite sigurni da ste u potpunosti razumjeli i zapamtili sljedeće:
- koliko kapsula morate uzeti svakoga dana. Zamolite liječnika ili ljekarnika da Vam to zapiše (uključujući boju).
- koji dani su Vaši dani za uzimanje lijeka.

Svaki puta kada započinjete novi ciklus, provjerite s Vašim liječnikom dozu lijeka jer se ona može razlikovati od prethodnog ciklusa.

Uvijek uzmite Temodal točno onako kako Vam je rekao liječnik. Vrlo je važno da provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Pogreške u načinu uzimanja ovog lijeka mogu imati ozbiljne posljedice za zdravlje.

Ako uzmete više Temodal kapsula nego što ste trebali
Ako uzmete više Temodal kapsula nego što ste trebali, odmah se javite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili uzeti Temodal
Uzmite propuštenu dozu što je prije moguće tijekom istog dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što da učinite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, osim ako Vam to nije rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:
- jaku alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) (koprivnjača, piskanje pri disanju ili druge tegobe s disanjem),
- nekontrolirano krvarenje,
- napadaje (konvulzije),
- vrućicu,
- zimicu,
- jaku glavobolju koja ne prestaje.

Liječenje lijekom Temodal može izazvati smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica. To može uzrokovati povećanu sklonost modricama ili krvarenju, anemiju (smanjen broj crvenih krvnih stanica), vrućicu i smanjenu otpornost na infekcije. Smanjenje broja krvnih stanica obično je kratkotrajno. U nekim slučajevima može biti dugotrajno te dovesti do vrlo teškog oblika anemije (aplastična anemija). Liječnik će Vam redovito kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio eventualne promjene i odlučiti je li potrebno specifično liječenje. U nekim će slučajevima smanjiti dozu lijeka Temodal ili prekinuti liječenje ovim lijekom.

U nastavku su navedene ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:
- gubitak teka, otežan govor, glavobolja
- povraćanje, mučnina, proljev, zatvor
- osip, gubitak kose
- umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:
- infekcije, infekcije usne šupljine
- smanjen broj krvnih stanica (neutropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- alergijska reakcija
- povišena razina šećera u krvi
- poremećaj pamćenja, depresija, tjeskoba, smetenost, nemogućnost bolesnika da zaspi ili spava
- poremećaj koordinacije i ravnoteže
- poteškoće s koncentracijom, promjena psihičkog stanja ili pozornosti, zaboravljivost
- omaglica, poremećaj osjeta, trnci, drhtavica, promjene osjeta okusa
- djelomičan gubitak vida, poremećaj vida, dvoslike, bolne oči
- gluhoća, zvonjava u ušima, bol u uhu
- krvni ugrušak u plućima ili nogama, visok krvni tlak
- upala pluća, nedostatak zraka, bronhitis, kašalj, upala sinusa
- bol u želucu ili trbuhu, nadražen želudac/žgaravica, otežano gutanje
- suha koža, svrbež
- oštećenje mišića, mišićna slabost, bolovi u mišićima
- bolni zglobovi, bol u leđima
- učestalo mokrenje, poteškoće sa zadržavanjem mokraće
- vrućica, simptomi nalik gripi, bol, loše osjećanje, prehlada ili gripa
- zadržavanje tekućine, otečene noge
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
- oštećenje zbog zračenja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:
- infekcije mozga (herpesni meningoencefalitis), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- infekcije rana
- nove ili ponovno aktivirane infekcije citomegalovirusom
- ponovno aktivirane infekcije virusom hepatitisa B
- sekundarni rak, uključujući leukemiju
- smanjen broj krvnih stanica (pancitopenija, anemija, leukopenija)
- crvene potkožne mrlje
- dijabetes insipidus (simptomi uključuju pojačano mokrenje i žeđ), niska razina kalija u krvi
- promjene raspoloženja, halucinacije
- djelomična paraliza, promjena osjeta mirisa
- oštećenje sluha, infekcija srednjeg uha
- palpitacije (osjećaj lupanja srca), navale vrućine
- oticanje trbuha, poteškoće s kontroliranjem stolice, hemoroidi, suha usta
- hepatitis i oštećenje jetre (uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom), kolestaza (otežan protok žuči), povišene vrijednosti bilirubina
- mjehurići po tijelu ili u ustima, ljuštenje kože, izbijanje kožnih promjena, bolno crvenilo kože, težak osip praćen oticanjem kože (uključujući kožu dlanova i tabana)
- povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, urtikarija (koprivnjača), pojačano znojenje, promjena boje kože
- otežano mokrenje
- krvarenje iz rodnice, nadraženost rodnice, izostanak mjesečnica ili obilne mjesečnice, bol u dojkama, spolna nemoć
- drhtanje, oticanje lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
- suhe oči

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Temodal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Obavijestite svog ljekarnika ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu kapsula.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne voda ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Temodal sadrži
Djelatna tvar je temozolomid.
Temodal 5 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 5 mg temozolomida.
Temodal 20 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 20 mg temozolomida.
Temodal 100 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 100 mg temozolomida.
Temodal 140 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 140 mg temozolomida.
Temodal 180 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 180 mg temozolomida.
Temodal 250 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule:
bezvodna laktoza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat, vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina (pogledajte dio 2 "Temodal sadrži laktozu").
Ovojnica kapsule:
Temodal 5 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172), indigo carmine (E132).
Temodal 20 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172).
Temodal 100 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, crveni željezov oksid (E172).
Temodal 140 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, indigo carmine (E132).
Temodal 180 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
Temodal 250 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat.
Tinta za označavanje:
šelak, propilenglikol (E 1520), pročišćena voda, amonijev hidroksid, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

Kako Temodal izgleda i sadržaj pakiranja

Temodal 5 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom zelenom kapicom i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "5 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.
Temodal 20 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom žutom kapicom i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "20 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.
Temodal 100 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom ružičastom kapicom i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "100 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.
Temodal 140 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s plavom kapicom i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "140 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.
Temodal 180 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo s neprozirnom narančastom kapicom i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "180 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.
Temodal 250 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu i otisnute su crnom tintom. Na kapici je otisnut naziv "TEMODAL". Na tijelu su otisnute oznake "250 mg", logo Schering-Plough i dvije pruge.

Tvrde kapsule (kapsule) za primjenu kroz usta su pojedinačno zatvorene u vrećice i dostupne su u pakiranjima koja sadrže 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Proizvođač
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju
temozolomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Temodal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Temodal
3. Kako primjenjivati Temodal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Temodal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Temodal i za što se koristi

Temodal sadrži lijek pod nazivom temozolomid. To je lijek protiv tumora.

Temodal se koristi za liječenje određenih vrsta tumora mozga:
- u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom. Temodal se najprije koristi zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja), a zatim kao jedini lijek (faza monoterapije).
- u djece u dobi od 3 godine i starije te u odraslih bolesnika s malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom. U ovom slučaju Temodal se koristi ako se tumor ponovno pojavio ili se pogoršava nakon standardne terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Temodal

Nemojte primjenjivati Temodal
- ako ste alergični na temozolomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali alergijsku reakciju na dakarbazin (antitumorski lijek, poznat i kao DTIC). Znakovi alergijske reakcije obuhvaćaju svrbež, nedostatak daha ili piskanje pri disanju, oticanje lica, usana, jezika ili grla.
- ako imate jako smanjen broj određenih vrsta krvnih stanica (mijelosupresiju), primjerice leukocita ili trombocita. Te su krvne stanice važne za obranu od infekcija te za pravilno zgrušavanje krvi. Prije nego započnete s liječenjem, liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku kako bi se uvjerio da imate dovoljno tih stanica.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Temodal,
- jer će Vas se morati pomno nadzirati zbog moguće pojave teškog oblika upale pluća uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*. Ako ste bolesnik s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, primat ćete Temodal u kombinaciji sa zračenjem tijekom 42 dana. U tom slučaju liječnik će Vam propisati i lijekove za sprečavanje ove vrste upale pluća.
- ako ste ikada imali ili trenutno možda imate infekciju hepatitisom B. Ovo je zato što Temodal može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B, što u nekim slučajevima može imati smrtni ishod. Liječnik će detaljno pregledati bolesnike prije početka liječenja kako bi se utvrdilo postoje li znakovi ove infekcije.

- ako imate smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemiju), bijelih krvnih stanica i trombocita ili problema sa zgrušavanjem krvi prije početka liječenja, ili se ti poremećaji razviju tijekom liječenja. Vaš liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu ili privremeno odnosno trajno prekinuti liječenje. Možda će Vam biti potrebna i druga terapija. U nekim će slučajevima možda biti neophodno prekinuti liječenje Temodalom. Tijekom liječenja će se često provoditi krvne pretrage radi praćenja nuspojava lijeka Temodal na krvne stanice.
- jer može postojati malen rizik od razvoja drugih promjena krvnih stanica, uključujući leukemiju.
- ako imate mučninu i/ili povraćanje što su vrlo česte nuspojave lijeka Temodal (pogledajte dio 4) Vaš liječnik Vam može propisati lijek koji sprečava povraćanje (antiemetik).
- ako dobijete vrućicu ili simptome infekcije, odmah se javite svom liječniku.
- ako ste stariji od 70 godina, možete biti skloniji infekcijama, stvaranju modrica ili krvarenju.
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima, možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Temodal.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije ispitivan u djece mlađe od 3 godine te im ga stoga nemojte davati. Informacije o primjeni lijeka Temodal u djece starije od 3 godine su ograničene.

Drugi lijekovi i Temodal
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. To je zbog toga što se ne smijete liječiti lijekom Temodal tijekom trudnoće, osim ako ga Vaš liječnik nije izričito propisao.

Bolesnice koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Temodal i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Morate prekinuti dojenje dok se liječite lijekom Temodal.

Plodnost muškaraca
Temodal može uzrokovati trajnu neplodnost. Bolesnici muškog spola moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije te ne smiju pokušavati začeti dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Preporučuje se da potraže savjet kako pohraniti spermu prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Temodal može uzrokovati umor ili pospanost. U tom slučaju nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima ili voziti bicikl dok ne vidite kako ovaj lijek djeluje na Vas (vidjeti dio 4).

Temodal sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 55,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 2,8 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Temodal

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš liječnik će izračunati dozu lijeka Temodal primjerenu za Vas. Ona ovisi o Vašoj veličini (visini i težini) te o tome je li se tumor ponovno pojavio i jeste li ranije već primali kemoterapiju.
Liječnik Vam može dati i neke druge lijekove (antiemetike) koje ćete uzimati prije i/ili nakon što primite Temodal radi izbjegavanja ili kontrole mučnine i povraćanja.

Bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom
Ako ste novodijagnosticirani bolesnik, liječenje će se odvijati u dvije faze:
- prvo liječenje zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja)
- zatim liječenje samo lijekom Temodal (faza monoterapije).

U fazi istodobnog liječenja liječnik će započeti primjenu Temodala u dozi od 75 mg/m^2 (uobičajena doza). Tu ćete dozu primati svakodnevno tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) u kombinaciji sa zračenjem. Davanje lijeka Temodal može se odgoditi ili prekinuti ovisno o broju krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek tijekom faze istodobnog liječenja.
Nakon završetka terapije zračenjem, prekinut ćete liječenje na 4 tjedna. Tako će se Vaše tijelo moći oporaviti.
Potom ćete započeti fazu monoterapije.

Doza i način na koji ćete primati lijek Temodal u fazi monoterapije razlikovat će se od prethodne faze. Liječnik će izračunati točnu dozu lijeka Temodal koja Vam je potrebna.
Liječenje se može odvijati u ukupno 6 terapijskih razdoblja (ciklusa). Svaki ciklus traje 28 dana. Primit ćete novu dozu lijeka Temodal jedanput na dan prvih 5 dana svakog ciklusa. Prva doza iznosit će 150 mg/m^2. Zatim slijede 23 dana bez lijeka Temodal, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa. Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus. Ponovno ćete primati Temodal jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez lijeka Temodal.
Ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek u svakom terapijskom ciklusu, može se prilagoditi doza lijeka Temodal, odnosno odgoditi ili prekinuti davanje lijeka.

Bolesnici s tumorom koji se ponovno pojavio ili pogoršao (malignim gliomom, poput multiformnog glioblastoma ili anaplastičnog astrocitoma), koji primaju samo Temodal:

Ciklus liječenja lijekom Temodal traje 28 dana.

Primat ćete samo Temodal jedanput na dan prvih pet dana. Ova dnevna doza ovisi o tome jeste li ranije već primali kemoterapiju.
Ako niste prethodno liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temodal bit će 200 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih pet dana. Ako ste ranije već liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temodal bit će 150 mg/m^2 jedanput na dan tijekom prvih pet dana.

Zatim slijede 23 dana bez lijeka Temodal, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus. Ponovno ćete primati Temodal jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez lijeka Temodal.

Prije svakog novog terapijskog ciklusa napravit će Vam krvne pretrage kako bi se utvrdilo treba li prilagoditi dozu lijeka Temodal. S obzirom na rezultate krvnih pretraga liječnik može prilagoditi dozu lijeka za sljedeći ciklus.

Kako se primjenjuje Temodal
Temodal će Vam dati liječnik u obliku infuzije u venu (intravenske infuzije), isključivo tijekom razdoblja od približno 90 minuta. Lijek se ne smije primijeniti niti u jedno drugo mjesto osim u venu.

Ako primite više lijeka Temodal nego što ste trebali
Lijek će Vam dati osposobljeni zdravstveni radnik. Stoga nije vjerojatno da ćete primiti više lijeka Temodal nego što ste trebali. Međutim, ako se to dogodi, liječnik ili medicinska sestra će poduzeti odgovarajuće mjere.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:
- jaku alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) (koprivnjača, piskanje pri disanju ili druge tegobe s disanjem),
- nekontrolirano krvarenje,
- napadaje (konvulzije),
- vrućicu,
- zimicu,
- jaku glavobolju koja ne prestaje.

Liječenje lijekom Temodal može izazvati smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica. To može uzrokovati povećanu sklonost modricama ili krvarenju, anemiju (smanjen broj crvenih krvnih stanica), vrućicu i smanjenu otpornost na infekcije. Smanjenje broja krvnih stanica obično je kratkotrajno. U nekim slučajevima može biti dugotrajno te dovesti do vrlo teškog oblika anemije (aplastična anemija). Liječnik će Vam redovito kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio eventualne promjene i odlučiti je li potrebno specifično liječenje. U nekim će slučajevima smanjiti dozu lijeka Temodal ili prekinuti liječenje ovim lijekom.

U nastavku su navedene ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:
- gubitak teka, otežan govor, glavobolja
- povraćanje, mučnina, proljev, zatvor
- osip, gubitak kose
- umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:
- infekcije, infekcije usne šupljine
- smanjen broj krvnih stanica (neutropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- alergijska reakcija
- povišena razina šećera u krvi
- poremećaj pamćenja, depresija, tjeskoba, smetenost, nemogućnost bolesnika da zaspi ili spava
- poremećaj koordinacije i ravnoteže
- poteškoće s koncentracijom, promjena psihičkog stanja ili pozornosti, zaboravljivost
- omaglica, poremećaj osjeta, trnci, drhtavica, promjene osjeta okusa
- djelomičan gubitak vida, poremećaj vida, dvoslike, bolne oči
- gluhoća, zvonjava u ušima, bol u uhu
- krvni ugrušak u plućima ili nogama, visok krvni tlak
- upala pluća, nedostatak zraka, bronhitis, kašalj, upala sinusa
- bol u želucu ili trbuhu, nadražen želudac/žgaravica, otežano gutanje
- suha koža, svrbež
- oštećenje mišića, mišićna slabost, bolovi u mišićima
- bolni zglobovi, bol u leđima
- učestalo mokrenje, poteškoće sa zadržavanjem mokraće
- vrućica, simptomi nalik gripi, bol, loše osjećanje, prehlada ili gripa
- zadržavanje tekućine, otečene noge
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
- oštećenje zbog zračenja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:
- infekcije mozga (herpesni meningoencefalitis), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- infekcije rana
- nove ili ponovno aktivirane infekcije citomegalovirusom
- ponovno aktivirane infekcije virusom hepatitisa B
- sekundarni rak, uključujući leukemiju
- smanjen broj krvnih stanica (pancitopenija, anemija, leukopenija)
- crvene potkožne mrlje
- dijabetes insipidus (simptomi uključuju pojačano mokrenje i žeđ), niska razina kalija u krvi
- promjene raspoloženja, halucinacije
- djelomična paraliza, promjena osjeta mirisa
- oštećenje sluha, infekcija srednjeg uha
- palpitacije (osjećaj lupanja srca), navale vrućine
- oticanje trbuha, poteškoće s kontroliranjem stolice, hemoroidi, suha usta
- hepatitis i oštećenje jetre (uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom), kolestaza (otežan protok žuči), povišene vrijednosti bilirubina
- mjehurići po tijelu ili u ustima, ljuštenje kože, izbijanje kožnih promjena, bolno crvenilo kože, težak osip praćen oticanjem kože (uključujući kožu dlanova i tabana)
- povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, urtikarija (koprivnjača), pojačano znojenje, promjena boje kože
- otežano mokrenje
- krvarenje iz rodnice, nadraženost rodnice, izostanak mjesečnica ili obilne mjesečnice, bol u dojkama, spolna nemoć
- drhtanje, oticanje lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
- suhe oči

Temodal prašak za otopinu za infuziju
Osim gore navedenih nuspojava, kod primjene Temodal praška za otopinu za infuziju mogu se javiti i sljedeće nuspojave: bol, nadraženost, svrbež, osjećaj topline, oticanje ili crvenilo na mjestu injiciranja, kao i stvaranje modrica (hematoma).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Temodal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon što je lijek pripremljen za infuziju, otopina se može čuvati na sobnoj temperaturi (25°C) najdulje 14 sati, uključujući i vrijeme trajanja infuzije.
Pripremljena otopina ne smije se upotrijebiti ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Temodal sadrži

Djelatna tvar je temozolomid. Jedna bočica sadrži 100 mg temozolomida. Nakon pripreme 1 ml otopine za infuziju sadrži 2,5 mg temozolomida.

Drugi sastojci su manitol (E421), treonin, polisorbat 80, natrijev citrat (za podešavanje pH) i kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH) (vidjeti dio 2).

Kako Temodal izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za otopinu za infuziju je bijeli prašak. Temodal je dostupan u staklenoj bočici s čepom od butilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s "flip-off" kapicom.
Svako pakiranje sadrži 1 bočicu sa 100 mg temozolomida.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Proizvođač
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju. Potrebno je koristiti rukavice i primijeniti aseptičku metodu. Ako Temodal 2,5 mg/ml dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah i temeljito isprati sapunom i vodom.

Otopina se u svakoj bočici mora pripremiti s 41 ml sterilne vode za injekcije. Tako pripremljena otopina sadrži 2,5 mg/ml temozolomida. Bočicu treba nježno vrtjeti, a ne tresti. Otopina se mora pregledati, a bočica koja sadrži vidljive čestice ne smije se upotrijebiti. Pripremljen lijek mora se upotrijebiti u roku od 14 sati, uključujući i vrijeme trajanja infuzije.

Sukladno ukupnoj propisanoj dozi, iz bočice treba izvući najviše 40 ml pripremljene otopine i prebaciti je u praznu 250-mililitarsku infuzijsku vrećicu (PVC ili poliolefinsku). Cijevi infuzijske pumpe treba pričvrstiti na vrećicu, pročistiti ih a zatim zatvoriti kapicom. Temodal 2,5 mg/ml mora se primijeniti **isključivo** intravenskom infuzijom u trajanju od 90 minuta.

Temodal 2,5 mg/ml prašak za otopinu za infuziju može se primijeniti u istoj infuzijskoj liniji s injekcijom 0,9%-tnog natrijevog klorida. Ovaj lijek nije kompatibilan s otopinama dekstroze. Zbog nedostatka dodatnih podataka ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti primjenjivati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.