

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temodal 5 mg твърди капсули  
Temodal 20 mg твърди капсули  
Temodal 100 mg твърди капсули  
Temodal 140 mg твърди капсули  
Temodal 180 mg твърди капсули  
Temodal 250 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 132,8 mg безводна лактоза.

### 20 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 182,2 mg безводна лактоза.

### 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 175,7 mg безводна лактоза

### 140 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 246 mg безводна лактоза

### 180 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 180 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 316,3 mg безводна лактоза

### 250 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg темозоломид (temozolomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 154,3 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

#### 5 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло, матовозелено капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „5 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

#### 20 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло, матовожълто капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „20 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

#### 100 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло, матоворозово капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „100 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

#### 140 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло, синьо капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „140 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

#### 180 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло, матовооранжево капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „180 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

#### 250 mg твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат матовобяло тяло и капаче, и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „250 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

#### **4.1 Терапевтични показания**

Temodal е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца на и над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Temodal трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

## Дозировка

### Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temodal се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

#### *Фаза на комбинирано лечение*

TMZ се прилага перорално в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологичната и нехематологична токсичност.

Прилагането на TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
- тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС)  $\leq 1$  степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина.

Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

<i>Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приема на TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ</i>		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ <sup>a</sup>	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$
Тромбоцитен брой	$\geq 10$ и $< 100 \times 10^9/\text{l}$	$< 10 \times 10^9/\text{l}$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ; тромбоцитен брой  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ; нехематологична токсичност по СТС  $\leq 1$  степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

#### *Фаза на монотерапия*

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е  $150 \text{ mg/m}^2$  еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до  $200 \text{ mg/m}^2$ , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е  $\leq 2$  степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , тромбоцитният брой е  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ . Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава  $200 \text{ mg/m}^2$  дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

<i>Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия</i>		
Дозово ниво	Доза TMZ (mg/m <sup>2</sup> /дневно)	Забележки
-1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

<i>Таблица 3. Намаляване на дозата или прекратяване на приема на TMZ при монотерапия</i>		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво <sup>a</sup>	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Виж b
Тромбоцитен брой	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Виж b
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алопеция, гадене и повръщане)	3 степен по СТС	4 степен по СТС <sup>b</sup>

a: дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

b: приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алопеция, гадене и повръщане).

*Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:*

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия началната доза е 150 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m<sup>2</sup> еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

*Специални популации*

*Педиатрична популация*

При пациенти на възраст 3 или повече години, TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

*Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това, при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

*Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти от 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

## Начин на приложение

Temodal твърди капсули трябва да се приемат на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Опортюнистични инфекции и реактивиране на инфекции

По време на лечение с TMZ са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и реактивиране на инфекции (като HBV, CMV) (вж. точка 4.8).

#### Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

#### Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ, са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен  $\leq 1$ .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на PCP. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на PCP, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

#### HBV

Съобщава се хепатит, поради реактивиране на вирусна инфекция на хепатит В (HBV), което може да доведе в някои случаи до смърт. При пациенти с положителни серологични резултати за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се направи консултация със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на лечението и лекувани по подходящ начин.

### Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

### Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

### Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

### Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

### Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

### Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  и тромбоцитен брой  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане  $> 1,5 \times 10^9/l$ , а броят на тромбоцитите  $> 100 \times 10^9/l$ . Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до  $< 1,0 \times 10^9/l$  или броят на тромбоцитите достигне  $< 50 \times 10^9/l$  по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  и  $200 \text{ mg/m}^2$ . Най-ниската препоръчвана доза е  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

### Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

### Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

### Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В отделно проучване фаза I, прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на  $C_{max}$  и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на  $C_{max}$  е клинично значима, Temodal трябва да се приема без храна.

С популационен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон,  $H_2$ -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.



## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m<sup>2</sup> показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3). Temodal не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

### Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

### Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

#### Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, умора, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43 %) и повръщане (36 %) обикновено са от 1 или 2 степен (0 – 5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4 %.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде

направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид</i>	
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит <sup>a</sup> , орална кандидоза
Нечести:	Опортюнистична инфекция (включително РСР), сепсис <sup>†</sup> , херпетичен менингоенцефалит <sup>†</sup> , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирусна инфекция <sup>†</sup> , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит <sup>b</sup>
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</b>	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия <sup>†</sup> , панцитопения, петехии
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести:	Кушингоиден хабитус <sup>c</sup>
Нечести:	Безвкусен диабет
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
<b>Психични нарушения</b>	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, обърканост, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замаяност, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия <sup>d</sup> , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор
Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид

<b>Нарушения на очите</b>	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението <sup>e</sup> , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести:	Глухота <sup>f</sup> , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото <sup>g</sup>
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести:	Палпитации
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност <sup>†</sup> , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема <sup>h</sup> , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност <sup>†</sup> , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, реакция на фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина
Нечести:	Дизурия

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид

<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток <sup>i</sup>
Нечести:	Утежняване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
<b>Изследвания</b>	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими <sup>j</sup> , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Чести:	Радиационно увреждане <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Включва фарингит, назофарингит, стрептококов фарингит

<sup>b</sup> Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

<sup>c</sup> Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

<sup>d</sup> Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия

<sup>e</sup> Включва зрително нарушение, нарушение на очите

<sup>f</sup> Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

<sup>g</sup> Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

<sup>h</sup> Включва болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, коремни дискомфорт

<sup>i</sup> Включва периферен оток, периферно подуване

<sup>j</sup> Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими

<sup>k</sup> Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

<sup>†</sup> Включва случаи с летален изход

#### Новодиагностициран мултиформен глиобластом

##### *Лабораторни резултати*

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

#### Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

##### *Лабораторни резултати*

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

### *Пол*

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните на 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), съответно при жени и мъже по време на първия цикъл, е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ( $< 20 \times 10^9/l$ ) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом, по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

### Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m<sup>2</sup> (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приел свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и нежеланите реакции, за които е съобщено, са панцитопения, пирексия, многоорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчаната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни) като съобщените странични събития включват костно-мозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана, и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

## Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монOMETИЛ триазеноИМИДАЗОЛ карбоКСАМИД (МТИС). Смята се, че цитотоксичността на МТИС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място O<sup>6</sup> с допълнително алкилиране на място N<sup>7</sup>. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

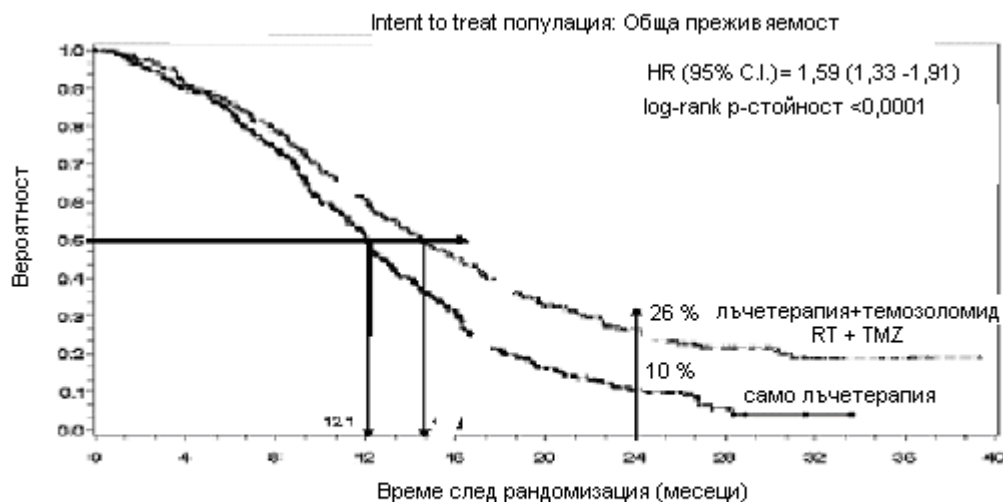
## Клинична ефикасност и безопасност

### Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ – в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PCP) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282-та (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62-ма пациенти от 277-те (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2 годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1 Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

### Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (скала на Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване на TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 19%, медианата на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а медианата на общата преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на бия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи квадрат  $p = 0,008$ ) с медиана на преживяемостта без прогресия съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank  $p = 0,0063$ ). Медианата на преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank  $p = 0,33$ ). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%) в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи квадрат  $p = 0,019$ ). При пациенти, получили предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при тези с KPS  $\geq 80$ .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Медианата на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank  $p = < 0,01$  до 0,03).

### Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване II фаза за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на отговорили на лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за пациентите, подлежащи на лечение  $n=162$ . При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми, за пациентите, подложени на лечение, е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за преживяемост, свободна от прогресия. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично-обективен отговор или поддържането на свободен от прогресия живот е свързано със запазено или подобро качество на живот.

### Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично pH, първоначално до активния метаболит, 3-метил-(триазен-1-ил) имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и

нуклеинови киселини и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на МТІС се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на О<sup>6</sup> и N<sup>7</sup> място на гуанина. Експозицията на МТІС и АІС съответства приблизително на 2,4% и на 23% от АUC на ТМZ. *In vivo* t<sub>1/2</sub> на МТІС е подобен на този на ТМZ, 1,8 часа.

### Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти ТМZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с <sup>14</sup>C ТМZ средната екскреция с фецеса на <sup>14</sup>C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

### Разпределение

ТМZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (РЕТ) при хора, както и предклинични данни показват, че ТМZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на ТМZ в ЦСТ, преценена според АUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

### Елиминиране

Плазменият полуживот (t<sub>1/2</sub>) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на <sup>14</sup>C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (АІС) или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

### Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на ТМZ показва, че плазменият клирънс на ТМZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване, плазмените фармакокинетични профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с тези, наблюдавани при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти АUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната толерирана доза (MTD) и за деца, и за възрастни е 1 000 mg/m<sup>2</sup> на цикъл.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.



TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### 5 mg твърди капсули

##### Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,  
винена киселина,  
стеаринова киселина.

##### Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (Е 171),  
натриев лаурилсулфат,  
жълт железен оксид (Е 172),  
индигокармин (Е 132).

##### Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (Е 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (Е 172).

#### 20 mg твърди капсули

##### Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,  
винена киселина,  
стеаринова киселина.

##### Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (Е 171),  
натриев лаурилсулфат,  
жълт железен оксид (Е 172)

Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (E 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (E 172).

100 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,  
винена киселина,  
стеаринова киселина.

Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (E 171),  
натриев лаурилсулфат,  
червен железен оксид (E 172).

Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (E 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (E 172).

140 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,  
винена киселина,  
стеаринова киселина.

Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (E 171),  
натриев лаурилсулфат,  
индигокармин (E 132)

Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (E 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (E 172).

180 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,

винена киселина,  
стеаринова киселина.

Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (E 171),  
натриев лаурилсулфат,  
жълт железен оксид (E 172),  
червен железен оксид (E 172)

Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (E 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (E 172).

250 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна,  
силициев диоксид, колоиден безводен,  
натриев нишестен гликолат тип А,  
винена киселина,  
стеаринова киселина.

Състав на капсулата:

желатин,  
титанов диоксид (E 171),  
натриев лаурилсулфат

Печатно мастило:

шеллак,  
пропиленгликол (E 1520),  
пречистена вода,  
амониев хидроксид,  
калиев хидроксид,  
черен железен оксид (E 172).

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Сашетата са изработени от линеен полиетилен с ниска плътност (най-вътрешен слой),  
алуминий и полиетилен терефталат.

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула и е поставено в картонена опаковка.

Картонената опаковка съдържа 5 или 20 твърди капсули, запечатани в индивидуални сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temodal незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съхраняват капсулите на място, далече от погледа и досега на деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### 5 mg твърди капсули

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

### 20 mg твърди капсули

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

### 100 mg твърди капсули

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

### 140 mg твърди капсули

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

### 180 mg твърди капсули

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

### 250 mg твърди капсули

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 януари 1999 г.

Дата на последно подновяване: 17 декември 2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg темозоломид (temozolomide).  
След приготвяне 1 ml инфузионен разтвор съдържа 2,5 mg темозоломид.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 55,2 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Temodal е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца на и над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Temodal трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

#### Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temodal се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

#### *Фаза на комбинирано лечение*

TMZ се прилага в доза 75 mg/m<sup>2</sup> дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологичната и нехематологична токсичност.

Прилагането на TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС)  $\leq 1$  степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина.

Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

<i>Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на прилагането на TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ</i>		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ <sup>a</sup>	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Тромбоцитен брой	$\geq 10$ и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

a: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; тромбоцитен брой  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; нехематологична токсичност по СТС  $\leq 1$  степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

#### *Фаза на монотерапия*

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е  $150 \text{ mg/m}^2$  еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до  $200 \text{ mg/m}^2$ , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е  $\leq 2$  степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцитният брой е  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава  $200 \text{ mg/m}^2$  дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

<i>Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия</i>		
Дозово ниво	Доза TMZ (mg/m <sup>2</sup> /дневно)	Забележки
-1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

<i>Таблица 3. Намаляване на дозата или прекратяване на прилагането на TMZ при монотерапия</i>		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво <sup>а</sup>	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Виж b
Тромбоцитен брой	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Виж b
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по СТС	4 степен по СТС <sup>б</sup>

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

*Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:*

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага в доза 200 mg/m<sup>2</sup> еднократно дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия началната доза е 150 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m<sup>2</sup> еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

*Специални популации*

*Педиатрична популация*

При пациенти на възраст 3 или повече години, TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

*Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това, при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

*Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти от 19–78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).



## Начин на приложение

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор трябва да се прилага **само чрез интравенозна инфузия. Не трябва** да се прилага по друг път на въвеждане, например интратекално, интрамускулно или подкожно. Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор може да се прилага в същата i.v. система с инжекция от 0,9% натриев хлорид. Той е несъвместим с декстрозни разтвори.

Подходящата доза TMZ трябва да се приложи като интравенозна инфузия посредством помпа за период от 90 минути.

Както и при другите подобни химиотерапевтици се препоръчва повишено внимание, за да се избегне екстравазация. Нежелани реакции на мястото на инжектиране, които са преобладаващо леки и краткотрайни, са били съобщени при пациенти, получаващи Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор. Предклиничните проучвания не показват постоянно тъканно увреждане (вж. точки 4.8 и 5.3).

Temodal е наличен и под формата на твърди капсули (за перорално приложение). Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор, приложен като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути, е биоеквивалентен на твърдите капсули (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Опортюнистични инфекции и реактивиране на инфекции

По време на лечение с TMZ са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и реактивиране на инфекции (като HBV, CMV) (вж. точка 4.8).

#### Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

#### Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ, са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен  $\leq 1$ .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на PCP. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на PCP, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за

случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

### HBV

Съобщава се хепатит, поради реактивиране на вирусна инфекция на хепатит В (HBV), което може да доведе в някои случаи до смърт. При пациенти с положителни серологични резултати за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се направи консултация със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на лечението и лекувани по подходящ начин.

### Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

### Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

### Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прилагане на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приложение на TMZ.

### Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

### Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

### Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  и тромбоцитен брой  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане  $> 1,5 \times 10^9/l$ , а броят на тромбоцитите  $> 100 \times 10^9/l$ . Ако абсолютният брой на неутрофилите

падне до  $< 1,0 \times 10^9/l$  или броят на тромбоцитите достигне  $< 50 \times 10^9/l$  по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  и  $200 \text{ mg/m}^2$ . Най-ниската препоръчвана доза е  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

#### Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

#### Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

#### Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа  $55,2 \text{ mg}$  натрий на флакон, които са еквивалентни на  $2,8 \%$  от препоръчителния максимален дневен прием от  $2 \text{ g}$  натрий за възрастен на СЗО. Това трябва да се вземе под внимание от пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В отделно проучване фаза I, прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

С популационен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон,  $H_2$ -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## 4.6 Бременност и кърмене

### Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m<sup>2</sup> показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3). Temodal не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

### Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

### Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

#### Опит от клинични изпитвания с твърди капсули

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, умора, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43 %) и повръщане (36 %) обикновено са от 1 или 2 степен (0 – 5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде

направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид</i>	
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит <sup>a</sup> , орална кандидоза
Нечести:	Опортюнистична инфекция (включително РСР), сепсис <sup>†</sup> , херпетичен менингоенцефалит <sup>†</sup> , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирусна инфекция <sup>†</sup> , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит <sup>b</sup>
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</b>	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия <sup>†</sup> , панцитопения, петехии
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести:	Кушингоиден хабитус <sup>c</sup>
Нечести:	Безвкусен диабет
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
<b>Психични нарушения</b>	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, обърканост, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замаяност, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия <sup>d</sup> , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор
Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид

<b>Нарушения на очите</b>	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението <sup>e</sup> , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Чести:	Глухота <sup>f</sup> , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото <sup>g</sup>
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести:	Палпитации
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност <sup>†</sup> , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема <sup>h</sup> , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност <sup>†</sup> , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, реакция на фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина
Нечести:	Дизурия

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид

<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипopodobни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток <sup>i</sup>
Нечести:	Утежняване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
<b>Изследвания</b>	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими <sup>j</sup> , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Чести:	Радиационно увреждане <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Включва фарингит, назофарингит, стрептококов фарингит

<sup>b</sup> Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

<sup>c</sup> Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

<sup>d</sup> Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия

<sup>e</sup> Включва зрително нарушение, нарушение на очите

<sup>f</sup> Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

<sup>g</sup> Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

<sup>h</sup> Включва болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, коремна дискомфорт

<sup>i</sup> Включва периферен оток, периферно подуване

<sup>j</sup> Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими

<sup>k</sup> Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

<sup>†</sup> Включва случаи с летален изход

#### Новодиагностициран мултиформен глиобластом

##### *Лабораторни резултати*

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

#### Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

##### *Лабораторни резултати*

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

## *Пол*

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните на 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), съответно при жени и мъже по време на първия цикъл, е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ( $< 20 \times 10^9/l$ ) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом, по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

## Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

## Опит в клинични изпитвания с i.v.

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор осигурява еквивалентна доза TMZ и експозиция както на TMZ, така и на неговия активен метаболит МПИС, които съответстват на приемането на Temodal твърди капсули (вж. точка 5.2). Съобщените нежелани лекарствени реакции по време на двете проучвания с интравенозната форма (n=35), но не и в проучвания с твърди капсули, са реакции в мястото на инфузията: болка, дразнене, сърбеж, затопляне, подуване и еритем, както и хематом.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## **4.9 Предозиране**

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m<sup>2</sup> (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приел свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и нежеланите реакции, за които е съобщено, са панцитопения, пирексия, многоорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчаната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни) като съобщените странични събития включват костно-мозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана, и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

#### Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монOMETИЛ триазеноИМИДАЗОЛ карбоКСАМИД (МТИС). Смята се, че цитотоксичността на МТИС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място O<sup>6</sup> с допълнително алкилиране на място N<sup>7</sup>. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

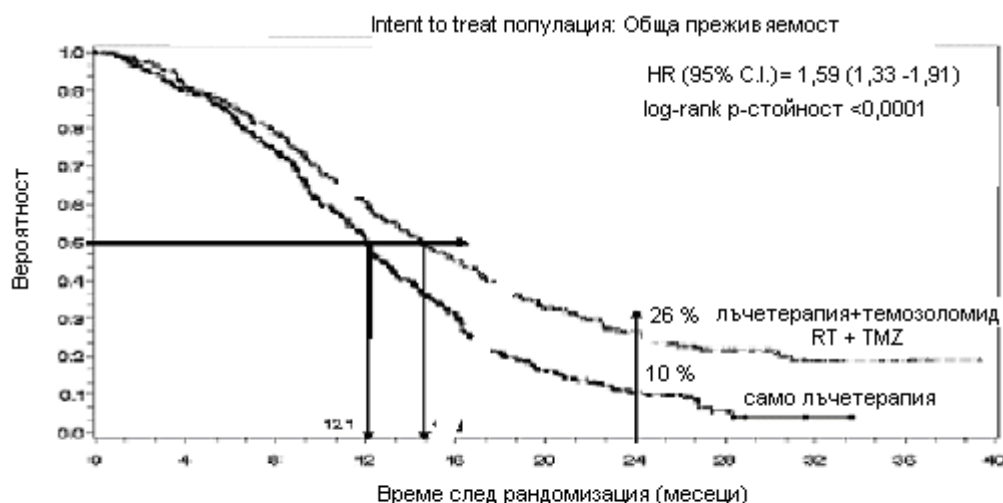
#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ – в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PCP) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282-та (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62-ма пациенти от 277-те (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2 годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1 Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

#### Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (скала на Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване на TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е преживяемостта без прогресия, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 19%, медианата на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а медианата на общата преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи квадрат  $p = 0,008$ ) с медиана на преживяемостта без прогресия съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank  $p = 0,0063$ ). Медианата на преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank  $p = 0,33$ ). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%) в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи квадрат  $p = 0,019$ ). При пациенти, получили предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при тези с KPS  $\geq 80$ .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Медианата на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank  $p = < 0,01$  до 0,03).

## Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на отговорили на лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за пациентите, подлежащи на лечение n=162. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми, за пациентите, подложени на лечение, е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за преживяемост, свободна от прогресия. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично-обективен отговор или поддържането на свободен от прогресия живот е свързано със запазено или подобро качество на живот.

### Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН, първоначално до активния метаболит, 3-метил-(триазен-1-ил) имидазол-4-карбоксамид (МТІС). МТІС се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (АІС), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на МТІС се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O<sup>6</sup> и N<sup>7</sup> място на гуанина. Експозицията на МТІС и АІС съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t<sub>1/2</sub> на МТІС е подобен на този на TMZ, 1,8 часа.

В открито, двойно кръстосано фармакокинетично проучване за биеквивалентност на перорален и интравенозен TMZ при пациенти с първични малигнени заболявания на ЦНС е установено, че Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор, приложен за 90 минути е биеквивалентен по отношение на C<sub>max</sub> и AUC на TMZ и МТІС в сравнение с Temodal твърди капсули, след прилагане на доза от 150 mg/m<sup>2</sup>. Средните стойности на C<sub>max</sub> за TMZ и МТІС са съответно 7,4 µg/ml и 320 ng/ml, след 90 минутна интравенозна инфузия. Средните стойности на AUC (0→∞) за TMZ и МТІС са съответно 25 µg•h/ml и 1 004 ng•h/ml.

### Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с <sup>14</sup>C TMZ средната екскреция с фецеса на <sup>14</sup>C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

### Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклинични данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент.

Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

### Елиминиране

Плазменият полуживот ( $t_{1/2}$ ) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на  $^{14}\text{C}$  е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

### Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване, плазмените фармакокинетични профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с тези, наблюдавани при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната толерирана доза (MTD) и за деца, и за възрастни е  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  на цикъл.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

Интравенозно прилаганата форма предизвиква локално възпаление в мястото на инжектиране както при зайци, така и при плъхове. Възпалението е преходно и не се свързва с продължаващо тъканно увреждане.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

Треонин

Полисорбат 80

Натриев цитрат (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на рН)

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 4 години

Приготвен разтвор: след приготвяне химическата и физическата стабилност в периода на използване са доказани в продължение на 14 часа при 25°C, включително времето за инфузия. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да са повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако приготвянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение на приготвения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I, запечатан със запушалка от бромбутилова гума и алуминиева обкатка с капачка с цвят на праскова. Всеки флакон съдържа 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml се доставя в опаковка по 1 флакон.

### 6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор е необходимо повишено внимание. Изисква се използване на ръкавици и асептична техника. Ако Temodal 2,5 mg/ml влезе в контакт с кожа или лигавица, трябва да се отмие незабавно и старателно със сапун и вода.

Всеки флакон трябва да се разтвори с 41 ml стерилна вода за инжекции. Полученият разтвор съдържа 2,5 mg/ml TMZ. Флаконите трябва внимателно да се завъртат, а не да се разклащат. Разтворът трябва да бъде проверен и флакон, съдържащ видими частици, не трябва да се използва. Трябва да се изтегли обем до 40 ml от приготвения разтвор съгласно общата предписана доза и да се прехвърли в празен инфузионен сак (от PVC или полиолефин) с обем 250 ml. Тръбичките на помпата трябва да се прикрепят към сака, да се изгони въздухът от тях и след това да се затворят. Temodal 2,5 mg/ml трябва да се прилага **само** посредством интравенозна инфузия за период от 90 минути.

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор може да се прилага в същия интравенозен път с 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Не е съвместим с разтвори на декстроза.

При липса на допълнителни данни за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се влива едновременно през една интравенозна система.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/023

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 януари 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 17 декември 2008 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 5 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 5 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/024 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/025 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 20 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 20 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/013 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/014 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 100 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 100 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/015 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/016 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 140 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 140 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/017 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/018 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 140 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 180 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 180 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 180 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/019 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/020 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 180 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА 5 ИЛИ 20 ТВЪРДИ КАПСУЛИ TEMODAL 250 mg  
ИНДИВИДУАЛНО ОПАКОВАНИ В САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 250 mg твърди капсули  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 твърди капсули в сашета  
20 твърди капсули в сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/021 (5 твърди капсули)  
EU/1/98/096/022 (20 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temodal 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**КАШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 5 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 20 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 100 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 100 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 140 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 140 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 180 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 180 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ, СЪДЪРЖАЩО 1 ТВЪРДА КАПСУЛА TEMODAL 250 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Temodal 250 mg капсули  
temozolomide  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 капсула

**6. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg темозоломид.  
След приготвяне 1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2,5 mg темозоломид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол (E421), треонин, полисорбат 80 и натриев цитрат, и концентрирана хлороводородна киселина за корекция на рН.  
Относно съдържанието на натрий вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
1 флакон 100 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**  
Избягвайте контакт с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

След приготвяне, разтворът да се използва в рамките на 14 часа при 25°C, включително времето за инфузия.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/023

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор  
темозоломид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg темозоломид.  
След приготвяне 1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2,5 mg.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Манитол (E421), треонин, полисорбат 80, натриев цитрат и хлороводородна киселина.  
Относно съдържанието на натрий вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
100 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение, само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксичен**

Избягвайте контакт с кожата, очите или носа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

След приготвяне: 14 часа при 25°C, включително времето за инфузия.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/096/023

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Temodal 5 mg твърди капсули**  
**Temodal 20 mg твърди капсули**  
**Temodal 100 mg твърди капсули**  
**Temodal 140 mg твърди капсули**  
**Temodal 180 mg твърди капсули**  
**Temodal 250 mg твърди капсули**  
темозоломид (temozolomide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Temodal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Temodal
3. Как да приемате Temodal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Temodal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Temodal и за какво се използва

Temodal съдържа лекарство, наречено темозоломид. Това лекарство е противотуморно.

Temodal се използва за лечение на специфични форми на мозъчни тумори:

- при възрастни с новодиагностициран мултиформен глиобластом. Temodal се прилага отначало в комбинация с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение), след което се прилага самостоятелно (фаза на монотерапия).
- при деца на възраст 3 години и по-големи, и при възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом. Temodal се прилага при тези тумори, ако те се появят отново или се влошат след стандартно лечение.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Temodal

#### Не приемайте Temodal

- ако сте алергични към темозоломид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали алергични реакции към дакарбазин (противораково лекарство, наричано понякога DTIC). Признаците на алергична реакция включват усещане за сърбеж, задух или хриптене, подуване на лицето, устните, езика или гърлото.
- ако някои видове кръвни клетки са силно намалени (миелосупресия), например броят на белите кръвни клетки или на тромбоцитите. Тези кръвни клетки са важни за борба с инфекциите и за нормално кръвосъсирване. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да се увери, че имате достатъчно от тези клетки, преди да започнете лечението.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Temodal,

- тъй като трябва да бъдете наблюдавани внимателно за развитие на тежка форма на инфекция в гръдния кош, наречена пневмоцистна пневмония (РСР). Ако сте новодиагностициран пациент (мултиформен глиобластом), може да приемате Temodal в продължение на 42 дни в комбинация с лъчетерапия. В такъв случай Вашият лекар ще Ви предпише и лекарство, чрез което да се предотврати този вид пневмония (РСР).
- ако някога сте имали или в момента може да имате инфекция с вируса на хепатит В. Това е необходимо, тъй като Temodal може отново да активира хепатит В, което може в някои случаи да бъде с фатален изход. Пациентите ще бъдат внимателно проверявани от техния лекар за признаци на тази инфекция преди започване на лечението.
- ако имате нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), белите кръвни клетки и тромбоцитите или проблеми с кръвосъсирването преди започване на лечението или ги получите по време на лечението. Вашият лекар може да реши да намали дозата, да прекъсне временно, да прекрати или да промени лечението. Може да се нуждаете също така от друго лечение. В някои случаи може да се наложи да се спре лечението с Temodal. За проследяване на нежеланите реакции на Temodal върху вашите кръвни клетки, кръвта Ви ще бъде изследвана често по време на лечението.
- тъй като може да сте изложени на малък риск от други промени в кръвните клетки, включително левкемия.
- ако се появи гадене (чувство за неразположение в стомаха) и/или повръщане, които са много чести нежелани реакции на Temodal (вижте точка 4), Вашият лекар може да Ви предпише лекарство (антиеметик), което ще спомогне да се предотврати повръщането. Ако повръщате често преди или по време на лечението, попитайте Вашия лекар кое е най-удачното време да приемате Temodal, докато повръщането бъде овладяно. Ако повърнете след като сте приели дозата си, не приемайте втора доза през същия ден.
- ако повишите температура или развиете симптоми на инфекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако сте на възраст над 70 години, може да сте по-податливи към инфекции, поява на синини при леки травми и кървене.
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми, може да се наложи Вашата доза Temodal да бъде коригирана.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 3 години, защото не е проучвано. Има ограничени данни за пациенти на възраст над 3 години, които са приемали Temodal.

### **Други лекарства и Temodal**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Необходимо е, защото не трябва да се лекувате с Temodal по време на бременност, освен ако изрично не Ви е предписан от Вашия лекар.

Жените с детероден потенциал по време на лечение с Temodal и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението, трябва да вземат ефективни контрацептивни мерки.

Трябва да преустановите кърменето, докато сте на лечение с Temodal.

### **Фертилитет при мъже**

Temodal може да причини трайно безплодие. Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективна контрацепция и да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението. Препоръчва се да потърсят консултация за консервиране на сперма преди лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Temodal може да Ви накара да се почувствате уморени или сънливи. В такъв случай не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, или не карайте колело, докато не разберете как Ви влияе това лекарство (вижте точка 4).

### **Temodal съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар някога Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Temodal съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Temodal**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Дозировка и продължителност на лечението

Вашият лекар ще определи дозата Temodal, която трябва да приемате. Тя зависи от ръста и телесно Ви тегло, както и от това дали имате рецидивиращ тумор и дали сте били на химиотерапия в миналото.

Преди и/или след приема на Temodal може да Ви бъдат предписани други лекарства (антиеметици), за да се избегне или потисне гаденето и повръщането.

### Пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Ако сте новодиагностициран пациент, лечението ще се проведе в две фази:

- първо лечение заедно с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение),
- последвано от самостоятелно лечение с Temodal (фаза на монотерапия).

По време на фазата на комбинирано лечение Вашият лекар ще Ви назначи 75 mg/m<sup>2</sup> Temodal (обичайна доза). Вие ще приемате тази доза всеки ден в продължение на 42 дни (до 49 дни), в комбинация с лъчетерапия. Дозата Temodal може да се намали или лечението да бъде спряно, в зависимост от броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лечението през фазата на комбинирано лечение.

След като приключи лъчетерапията, лечението Ви ще бъде спряно за 4 седмици. Това ще даде възможност на организма Ви да се възстанови.

След това ще започне фазата на монотерапия.

По време на фазата на монотерапия дозировката и начинът, по който приемате Temodal, ще бъдат различни. Вашият лекар ще Ви назначи точната за Вас доза. Могат да се проведат до 6 периода на лечение (цикъла). Всеки един продължава 28 дни. През първите 5 дни („дни на прилагане“) от всеки цикъл ще приемате само новата си доза Temodal веднъж дневно. Първата доза ще бъде 150 mg/m<sup>2</sup>. След това в продължение на 23 дни няма да приемате Temodal. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Отново ще приемате Temodal веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temodal. Въз основа на броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лекарството по време на всеки цикъл, дозата Temodal може да бъде коригирана или приемът му да бъде временно преустановен или прекратен.

### Пациенти с тумори, които са се появили отново или са се влошили (малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом), лекувани само с Temodal:

Терапевтичният цикъл с Temodal продължава 28 дни.

Ще приемате само Temodal веднъж дневно по време на първите 5 дни. Дневната доза зависи от това дали сте били на химиотерапия преди това или не.

Ако преди това не Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temodal ще бъде 200 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно през първите 5 дни. Ако преди това Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temodal ще бъде 150 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно през първите 5 дни.

Ще последват 23 дни без Temodal. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Ще приемате отново Temodal веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temodal.

Преди всеки нов цикъл на лечение ще Ви бъде направено изследване на кръвта, за да се провери необходимостта от коригиране на дозата Temodal. Въз основа на резултатите от кръвните Ви изследвания, Вашият лекар може да коригира дозата Ви за следващия цикъл.

### Как да приемате Temodal

Вземайте предписаната Ви доза Temodal веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

Вземайте капсулите на празен стомах; например поне един час преди закуска. Гълтайте капсулата (капсулите) цяла (цели) с чаша вода. Не отваряйте, стискайте и не дъвчете капсулите. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа. Ако част от праха случайно попадне в очите или носа ви, изплакнете мястото обилно с вода.

В зависимост от предписаната доза, може да се наложи да вземате повече от една капсула наведнъж, понякога с различно количество на активното вещество в дозова единица (съдържание на активно вещество, в mg). Цветът на капачето на капсулата е различен при всяко различно количество на активното вещество в дозова единица (вижте таблицата по-долу)

Количество на активното вещество в дозова единица	Цвят на капачето
Temodal <b>5 mg</b> твърди капсули	зелен
Temodal <b>20 mg</b> твърди капсули	жълт
Temodal <b>100 mg</b> твърди капсули	розов
Temodal <b>140 mg</b> твърди капсули	син
Temodal <b>180 mg</b> твърди капсули	оранжев
Temodal <b>250 mg</b> твърди капсули	бял

Уверете се, че сте разбрали правилно и сте запомнили следното:

- точно колко капсули трябва да приемате всеки един ден от дните на прилагане. Помолете лекаря или фармацевта си да Ви запише броя капсули (включително и цвета им)
- кои са Вашите дни на прилагане.

Преглеждайте дозата си с Вашия лекар всеки път, когато започвате нов цикъл, тъй като тя може да е различна от тази по време на предшестващия цикъл.

Винаги приемайте Temodal точно както Ви е казал Вашият лекар. Много е важно, да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни в нещо. Погрешното приемане на това лекарство може да има сериозни последствия за Вашето здраве.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Temodal**

Ако случайно вземете повече капсули Temodal, отколкото са ви предписани, незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Temodal**

Приемете пропуснатата доза възможно най-скоро през същия ден. Ако денят е изтекъл, посъветвайте се с лекаря си. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва така.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете някоя от следните реакции:

- тежка алергична реакция (на свръхчувствителност) – копривна треска, хриптене или други проблеми с дишането,
- неспиращо кървене,
- гърчове (конвулсии),
- повишена температура,
- втрисане,
- тежко главоболие, което не преминава.

Лечението с Temodal може да доведе до намаляване на броя на определени кръвни клетки. Това може да е причина за кървене, поява на синини, анемия (недостиг на червени кръвни клетки), повишена температура и отслабени защитни сили срещу инфекции. Намаляването на броя на кръвните клетки обикновено е краткотрайно. В някои случаи то може да е по-продължително и да доведе до развитие на много тежки форми на анемия (апластична анемия). Вашият лекар ще проверява редовно кръвта Ви за промени и ще решава дали е необходимо специфично лечение. В някои случаи може да се наложи да се намали дозата на Temodal или лечението да се прекрати.

Други съобщавани нежелани реакции са изброени долу:

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:**

- загуба на апетит, затруднен говор, главоболие
- повръщане, гадене, диария, запек
- обрив, косопад
- умора

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:**

- инфекции, инфекции на устната кухина
- намален брой на кръвните клетки (неутропения, лимфопения, тромбоцитопения)
- алергична реакция
- повишена кръвна захар
- нарушение на паметта, депресия, тревожност, объркване, неспособност за заспиване и поддържане на съня
- нарушена координация и равновесие
- затруднена концентрация, промени в психичното състояние или вниманието, лесно забравяне
- замаяност, нарушение на сетивата, усещане за изтръпване, треперене, необичаен вкус
- частична загуба на зрението, промени в зрението, двойно виждане, болки в очите

- глухота, шум в ушите, болка в ухото
- образуване на съсирек в белите дробове или краката, повишено кръвно налягане
- пневмония, задух, бронхит, кашлица, възпаление на синусите
- болки в стомаха или корема, раздразнен стомах/киселини, затруднено преглъщане
- суха кожа, сърбеж
- увреждане на мускулите, мускулна слабост, болки в мускулите
- болки в ставите, болка в гърба
- често уриниране, затруднено задържане на урината
- повишена температура, грипозни симптоми, болка, общо неразположение, простуда или грип
- задръжка на течности, отичане на краката
- повишаване на чернодробните ензими
- загуба на тегло, наддаване на тегло
- радиационно увреждане

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:**

- мозъчни инфекции (херпетичен менингоенцефалит), включително смъртни случаи
- раневи инфекции
- нови или реактивирани инфекции, причинени от цитомегаловирус
- реактивирани инфекции с вируса на хепатит В
- вторични ракови заболявания, включително левкемия
- намален брой на кръвните клетки (панцитопения, анемия, левкопения)
- поява на червени петна под кожата
- безвкусен диабет (симптомите включват отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда), ниско ниво на калий в кръвта
- промени в настроението, халюцинации
- частична парализа, промяна на обонянието
- нарушен слух, инфекция на средното ухо
- палпитации (сърцебиене), топли вълни
- подуване на стомаха, затруднения в контрола на изхождането, хемороиди, сухота в устата
- хепатит и увреждане на черния дроб (включително чернодробна недостатъчност с фатален изход), холестаза, повишаване на стойностите на билирубина
- поява на мехури по тялото и в устата, лющене на кожата, кожен обрив, болезнено зачервяване на кожата, тежък обрив с отичане на кожата (включително на дланите на ръцете и на ходилата)
- повишена чувствителност към слънчевата светлина, уртикария (копривна треска), повишено потене, промяна в цвета на кожата
- затруднено уриниране
- вагинално кървене, вагинално дразнене, липса на менструация или обилна менструация, болка в гърдите, импотентност
- треперене, оток на лицето, промяна на цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
- сухота в очите

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Temodal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Ако забележите каквато и да е промяна във външния вид на капсулите, моля, уведомете Вашия фармацевт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Temodal

Активното вещество е темозоломид.

*Temodal 5 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 5 mg темозоломид.

*Temodal 20 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 20 mg темозоломид.

*Temodal 100 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 100 mg темозоломид.

*Temodal 140 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 140 mg темозоломид.

*Temodal 180 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 180 mg темозоломид.

*Temodal 250 mg твърди капсули:* Всяка капсула съдържа 250 mg темозоломид.

Другите съставки са:

#### капсулно съдържимо:

безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина (вижте точка 2 „Temodal съдържа лактоза”).

#### състав на капсулата:

*Temodal 5 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E 172), индигокармин (E 132).

*Temodal 20 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E 172).

*Temodal 100 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат, червен железен оксид (E 172).

*Temodal 140 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат, индигокармин (E 132).

*Temodal 180 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E 172) и червен железен оксид (E 172).

*Temodal 250 mg твърди капсули:* желатин, титанов диоксид (E 171), натриев лаурилсулфат.

#### печатно мастило:

шеллак, пропиленгликол (E 1520), пречистена вода, амониев хидроксид, калиев хидроксид и черен железен оксид (E 172).

### Как изглежда Temodal и какво съдържа опаковката

*Temodal 5 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло, матовозелено капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „5 mg”, логото на Schering Plough и две ивици.

*Temodal 20 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло, матовожълто капаче и са щамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „20 mg”, логото на Schering Plough и две ивици.



*Temodal 100 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло, матоворозово капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „100 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

*Temodal 140 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло, синьо капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „140 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

*Temodal 180 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло, матовооранжево капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „180 mg”, логото на Schering Plough и две ивици.

*Temodal 250 mg твърди капсули* имат матовобяло тяло и капаче и са шамповани с черно мастило. На капачето има надпис „TEMODAL”. Върху тялото на капсулата има надпис „250 mg”, логото на Schering-Plough и две ивици.

Твърдите капсули (капсулите) за перорално приложение са запечатани в индивидуални сашета и се доставят в картонени опаковки, съдържащи 5 или 20 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор темозоломид (temozolomide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Temodal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Temodal
3. Как да приемате Temodal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Temodal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Temodal и за какво се използва

Temodal съдържа лекарство, наречено темозоломид. Това лекарство е противотуморно.

Temodal се използва за лечение на специфични форми на мозъчни тумори:

- при възрастни с новодиагностициран мултиформен глиобластом. Temodal се прилага отначало в комбинация с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение), след което се прилага самостоятелно (фаза на монотерапия).
- при деца на възраст 3 години и по-големи и при възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом. Temodal се прилага при тези тумори, ако те се появят отново или се влошат след стандартно лечение.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Temodal

##### Не използвайте Temodal

- ако сте алергични към темозоломид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте имали алергични реакции към дакарбазин (противораково лекарство, наричано понякога DTIC). Признаците на алергична реакция включват усещане за сърбеж, задух или хриптене, подуване на лицето, устните, езика или гърлото.
- ако някои видове кръвни клетки са силно намалени (миелосупресия), например броят на белите кръвни клетки или на тромбоцитите. Тези кръвни клетки са важни за борба с инфекциите и за нормално кръвосъсирване. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да се увери, че имате достатъчно от тези клетки, преди да започнете лечението.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Temodal,

- тъй като трябва да бъдете наблюдавани внимателно за развитие на тежка форма на инфекция в гръдния кош, наречена пневмоцистна пневмония (PCP). Ако сте новодиагностициран пациент (мултиформен глиобластом) може да приемате Temodal в продължение на 42 дни в комбинация с лъчетерапия. В такъв случай Вашият лекар ще Ви предпише и лекарство, чрез което да се предотврати този вид пневмония (PCP).

- ако някога сте имали или в момента може да имате инфекция с вируса на хепатит В. Това е необходимо, тъй като Temodal може отново да активира хепатит В, което може в някои случаи да бъде с фатален изход. Пациентите ще бъдат внимателно проверявани от техния лекар за признаци на тази инфекция преди започване на лечението.
- ако имате нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), белите кръвни клетки и тромбоцитите или проблеми с кръвосъсирването преди започване на лечението или ги получите по време на лечението. Вашият лекар може да реши да намали дозата, да прекъсне временно, да прекрати или да промени лечението. Може да се нуждаете също така от друго лечение. В някои случаи може да се наложи да се спре лечението с Temodal. За проследяване на нежеланите реакции на Temodal върху вашите кръвни клетки, кръвта Ви ще бъде изследвана често по време на лечението.
- тъй като може да сте изложени на малък риск от други промени в кръвните клетки, включително левкемия.
- ако се появи гадене (чувство за неразположение в стомаха) и/или повръщане, които са много чести нежелани реакции на Temodal (вижте точка 4), Вашият лекар може да Ви предпише лекарство (антиеметик), което ще спомогне да се предотврати повръщането.
- ако повишите температура или развиете симптоми на инфекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако сте на възраст над 70 години, може да сте по-податливи към инфекции, поява на синини при леки травми и кръвене.
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми, може да се наложи Вашата доза Temodal да бъде коригирана.

#### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 3 години, защото не е проучвано. Има ограничени данни за пациенти на възраст над 3 години, които са използвали Temodal.

#### **Други лекарства и Temodal**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

#### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Необходимо е, защото не трябва да се лекувате с Temodal по време на бременност, освен ако изрично не Ви е предписан от Вашия лекар.

Жените с детероден потенциал по време на лечение с Temodal и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението, трябва да вземат ефективни контрацептивни мерки.

Трябва да преустановите кърменето, докато сте на лечение с Temodal.

#### **Фертилитет при мъже**

Temodal може да причини трайно безплодие. Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективна контрацепция и да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението. Препоръчва се да потърсят консултация за консервиране на сперма преди лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Temodal може да Ви накара да се почувствате уморени или сънливи. В такъв случай не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, или не карайте колело, докато не разберете как Ви влияе това лекарство (вижте точка 4).

#### **Temodal съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 55,2 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това е еквивалентно на 2,8 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

### 3. Как да използвате Temodal

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи дозата Temodal, която трябва да приемате. Тя зависи от ръста и телесно Ви тегло, както и от това дали имате рецидивиращ тумор и дали сте били на химиотерапия в миналото.

Преди и/или след приема на Temodal може да Ви бъдат предписани други лекарства (антиеметици), за да се избегне или потисне гаденето и повръщането.

#### Пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Ако сте новодиагностициран пациент, лечението ще се проведе в две фази:

- първо лечение заедно с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение),
- последвано от самостоятелно лечение с Temodal (фаза на монотерапия).

По време на фазата на комбинирано лечение Вашият лекар ще Ви назначи  $75 \text{ mg/m}^2$  Temodal (обичайна доза). Вие ще получавате тази доза всеки ден в продължение на 42 дни (до 49 дни), в комбинация с лъчетерапия. Дозата Temodal може да се намали или лечението да бъде спряно, в зависимост от броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лечението през фазата на комбинирано лечение.

След като приключи лъчетерапията, лечението Ви ще бъде спряно за 4 седмици. Това ще даде възможност на организма Ви да се възстанови.

След това ще започне фазата на монотерапия.

По време на фазата на монотерапия, дозировката и начинът, по който получавате Temodal ще бъдат различни. Вашият лекар ще Ви назначи точната за Вас доза.

Могат да се проведат до 6 периода на лечение (цикъла). Всеки един продължава 28 дни.

През първите 5 дни от всеки цикъл ще получавате само новата си доза Temodal веднъж дневно. Първата доза ще бъде  $150 \text{ mg/m}^2$ . След това в продължение на 23 дни няма да получавате Temodal. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Отново ще получавате Temodal веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temodal. Въз основа на броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лекарството по време на всеки цикъл, дозата Temodal може да бъде коригирана или прилагането му да бъде временно преустановено или прекратено.

#### Пациенти с тумори, които са се появили отново или са се влошили (малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом), лекувани само с Temodal:

Терапевтичният цикъл с Temodal продължава 28 дни.

Ще получавате само Temodal веднъж дневно в продължение на пет дни. Дневната доза зависи от това, дали сте били на химиотерапия преди това или не.

Ако преди това не Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temodal ще бъде  $200 \text{ mg/m}^2$  веднъж дневно през първите 5 дни. Ако преди това Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temodal ще бъде  $150 \text{ mg/m}^2$  веднъж дневно през първите 5 дни.

Ще последват 23 дни без Temodal. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Отново ще получавате Temodal веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temodal.

Преди всеки нов цикъл на лечение ще Ви бъде направено изследване на кръвта, за да се провери необходимостта от коригиране на дозата Temodal. Въз основа на резултатите от кръвните Ви изследвания Вашият лекар може да коригира дозата Ви за следващия цикъл.

#### **Как се прилага Temodal**

Temodal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар чрез вливане във вена (интравенозна инфузия) само в продължение на приблизително 90 минути. Не се допуска друго място за инфузия освен вена.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Temodal**

Вашето лекарство Ви се прилага от медицински специалист. Следователно е малко вероятно да получите повече Temodal, отколкото трябва. Въпреки това, ако се случи, лекарят или медицинската сестра ще ви лекуват съответно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете някоя от следните реакции:

- тежка алергична реакция (на свръхчувствителност) - копривна треска, хриптене или други проблеми с дишането,
- неспиращо кървене,
- гърчове (конвулсии),
- повишена температура,
- втрисане,
- тежко главоболие, което не преминава.

Лечението с Temodal може да доведе до намаляване на броя на определени кръвни клетки. Това може да е причина за кървене, поява на синини, анемия (недостиг на червени кръвни клетки), повишена температура и отслабени защитни сили срещу инфекции. Намаляването на броя на кръвните клетки обикновено е краткотрайно. В някои случаи то може да е по-продължително и да доведе до развитие на много тежки форми на анемия (апластична анемия). Вашият лекар ще проверява редовно кръвта Ви за промени и ще решава дали е необходимо специфично лечение. В някои случаи може да се наложи да се намали дозата на Temodal или лечението да се прекрати.

Други съобщавани нежелани реакции са изброени долу:

**Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:**

- загуба на апетит, затруднен говор, главоболие
- повръщане, гадене, диария, запек
- обрив, косопад
- умора

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:**

- инфекции, инфекции на устната кухина
- намален брой на кръвните клетки (неутропения, лимфопения, тромбоцитопения)
- алергична реакция
- повишена кръвна захар
- нарушение на паметта, депресия, тревожност, объркване, неспособност за заспиване и поддържане на съня

- нарушена координация и равновесие
- затруднена концентрация, промени в психичното състояние или вниманието, лесно забравяне
- замаяност, нарушение на сетивата, усещане за изтръпване, треперене, необичаен вкус
- частична загуба на зрението, промени в зрението, двойно виждане, болки в очите
- глухота, шум в ушите, болка в ухото
- образуване на съсирек в белите дробове или краката, повишено кръвно налягане
- пневмония, задух, бронхит, кашлица, възпаление на синусите
- болки в стомаха или корема, раздразнен стомах/киселини, затруднено преглъщане
- суха кожа, сърбеж
- увреждане на мускулите, мускулна слабост, болки в мускулите
- болки в ставите, болка в гърба
- често уриниране, затруднено задържане на урината
- повишена температура, грипозни симптоми, болка, общо неразположение, простуда или грип
- задръжка на течности, отичане на краката
- повишаване на чернодробните ензими
- загуба на тегло, наддаване на тегло
- радиационно увреждане

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:**

- мозъчни инфекции (херпетичен менингоенцефалит), включително смъртни случаи
- раневи инфекции
- нови или реактивирани инфекции, причинени от цитомегаловирус
- реактивирани инфекции с вируса на хепатит В
- вторични ракови заболявания, включително левкемия
- намален брой на кръвните клетки (панцитопения, анемия, левкопения)
- поява на червени петна под кожата
- безвкусен диабет (симптомите включват отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда), ниско ниво на калий в кръвта
- промени в настроението, халюцинации
- частична парализа, промяна на обонянието
- нарушен слух, инфекция на средното ухо
- палпитации (сърцебиене), топли вълни
- подуване на стомаха, затруднения в контрола на изхождането, хемороиди, сухота в устата
- хепатит и увреждане на черния дроб (включително чернодробна недостатъчност с фатален изход), холестаза, повишаване на стойностите на билирубина
- поява на мехури по тялото и в устата, лющене на кожата, кожен обрив, болезнено зачервяване на кожата, тежък обрив с отичане на кожата (включително на дланите на ръцете и на ходилата)
- повишена чувствителност към слънчевата светлина, уртикария (копривна треска), повишено потене, промяна в цвета на кожата
- затруднено уриниране
- вагинално кървене, вагинално дразнене, липса на менструация или обилна менструация, болка в гърдите, импотентност
- треперене, оток на лицето, промяна на цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
- сухота в очите



### Temodal прах за инфузионен разтвор

Освен нежеланите реакции, изброени по-горе, при приложение на Temodal прах за инфузионен разтвор може да се наблюдава следното: болка, дразнене, сърбеж, затопляне, подуване или зачервяване на мястото на инжектиране, а също и посиняване (хематом).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Temodal**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

След като Вашето лекарство е приготвено за инфузия (разтворено), разтворът може да се съхранява при стайна температура (25°C) до 14 часа, включително времето за инфузия. Не използвайте приготвения разтвор, ако забележите промяна в цвета или видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Temodal**

Активното вещество е темозоломид. Всеки флакон съдържа 100 mg темозоломид. След приготвяне всеки милилитър инфузионен разтвор съдържа 2,5 mg темозоломид.

Другите съставки са: манитол (E421), треонин, полисорбат 80, натриев цитрат (за корекция на рН) и концентрирана хлороводородна киселина (за корекция на рН) (вижте точка 2).

### **Как изглежда Temodal и какво съдържа опаковката**

Прахът за инфузионен разтвор е бял. Temodal се предлага в стъклен флакон, със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка. Всяка опаковка съдържа 1 флакон 100 mg темозоломид.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpos\_belux@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpos\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpos\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpos\_greece@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpos\_austria@merck.com

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Следната информация е предназначена само за медицински и здравни специалисти:

Трябва да се внимава при работа с Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор. Необходимо е използване на ръкавици и асептична техника. Ако Temodal 2,5 mg/ml влезе в контакт с кожа или лигавица, то той трябва незабавно да бъде измит старателно със сапун и вода.

Всеки флакон трябва да бъде приготвен с 41 ml стерилна вода за инжекции. Полученият разтвор съдържа 2,5 mg/ml TMZ. Разтварянето трябва да става с внимателно въртливо движение на флакона, без разклащане. Разтворът трябва да се провери и всеки флакон, съдържащ видими частици, не трябва да се прилага. Приготвеният разтвор трябва да се приложи в рамките на 14 часа, в които се включва и времето за инфузия.

Трябва да се изтегли обем до 40 ml от приготвения разтвор, според общата назначена доза, и да се прехвърли в празен инфузионен сак (от PVC или полиолефин) с обем 250 ml. Тръбичките на помпата трябва да се PVC. Тръбите на системата трябва да се прикрепят към сака, да се изгони въздуха от системата и след това да се затвори. Temodal 2,5 mg/ml трябва да се прилага **само** като интравенозна инфузия за период от 90 минути.

Temodal 2,5 mg/ml прах за инфузионен разтвор може да се прилага в същия интравенозен път с 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Не е съвместим с разтвори на декстроза.

При отсъствие на допълнителни данни, този лекарствен продукт не следва да се смесва с други лекарствени продукти или да се влива едновременно през една и съща интравенозна система.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.