

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 168 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 14,6 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 73 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 102,2 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 131,4 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 182.5 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula od 5 mg.

Tvrde kapsule su zeleno/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „5“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 15 mm.

Tvrda kapsula od 20 mg.

Tvrde kapsule su žute/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „20“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 11 mm.

Tvrda kapsula od 100 mg.

Tvrde kapsule su ružičaste/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „100“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 15 mm.

Tvrda kapsula od 140 mg.

Tvrde kapsule su prozirnoplave/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „140“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 19 mm.

Tvrda kapsula od 180 mg.

Tvrde kapsule su tamnocrvene/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „180“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 19 mm.

Tvrda kapsula od 250 mg.

Tvrde kapsule su bijele/bijele tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TMZ“ na kapici i „250“ na tijelu.

Svaka kapsula je dugačka približno 21 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Accord je indiciran za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Mogu se primjenjivati antiemetici (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o odgođi ili prekidu primjene TMZ-a prema kriterijima hematološke i nehematološke toksičnosti. Davanje TMZ-a može se nastaviti tijekom 42 dana faze istodobnog liječenja (do najviše 49 dana) ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:

- apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$
- nehematološka toksičnost prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC) \leq stupanj 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

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

<i>Tablica 1. Privremen ili trajan prekid primjene TMZ a tijekom faze istodobnog liječenja radioterapijom i TMZ-om</i>		
Toksičnost	Privremeni prekid primjene TMZ-a ^a	Trajni prekid primjene TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Broj trombocita	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupnja 2	CTC stupnja 3 ili 4

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

Faza monoterapije

Četiri tjedna nakon završetka faze istodobnog liječenja TMZ-om i RT-om, TMZ se primjenjuje kao monoterapija u najviše 6 ciklusa. U prvom ciklusu monoterapije TMZ se daje u dozi od 150 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m² ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m² na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3. Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana liječenja (21 dan nakon prve doze TMZ-a). Dozu treba smanjiti ili prekinuti davanje lijeka sukladno napucima u Tablici 3.

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije

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

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

Toksičnost	Smanjiti dozu TMZ-a za jednu razinu ^a	Prekinuti primjenu TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	< 50 x 10 ⁹ /l	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4 ^b
a: doze TMZ-a navedene su u Tablici 2. b: TMZ se mora prekinuti: <ul style="list-style-type: none"> • ako razina doze -1 (100 mg/m²) i dalje dovodi do neprihvatljivih toksičnih učinaka • ako se nakon smanjenja doze ponovno jave isti nehematološki toksični učinci stupnja 3 (osim alopecije, mučnine i povraćanja) 		

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

Ciklus liječenja traje 28 dana. U bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom, TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 200 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

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

Stariji bolesnici

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

Način primjene

Temozolomid Accord tvrde kapsule moraju se uzimati natašte.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Preosjetljivost na dakarbazin (DTIC).

Teška mijelosupresija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

Oportunističke infekcije (kao što je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (kao što su HBV, CMV) primijećene su tijekom liječenja TMZ-om (vidjeti dio 4.8).

Pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*

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

Kada se TMZ primjenjuje u duljem protokolu doziranja, pojava PCP-a može biti veća. Međutim, sve bolesnike koji primaju TMZ, a osobito bolesnike koji primaju steroide, treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja PCP-a, bez obzira na protokol doziranja. Prijavljeni su slučajevi zatajenja dišnog sustava sa smrtnim ishodom u bolesnika koji koriste TMZ, a posebno u kombinaciji sa deksametazonom ili nekim drugim steroidom.

HBV

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

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom, prijavljeno je u bolesnika liječenih TMZ-om (vidjeti dio 4.8). Ispitivanje funkcije jetre potrebno je provesti prije započinjanja liječenja. U slučaju odstupanja od normalnih vrijednosti, liječnici trebaju pažljivo razmotriti odluku o započinjanju liječenja temozolomidom temeljem procjene odnosa koristi i rizika, uključujući i potencijal zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. U bolesnika na 42-dnevnom terapijskom ciklusu, ispitivanje funkcije jetre potrebno je ponoviti sredinom ovog ciklusa. Nakon svakog terapijskog ciklusa potrebno je napraviti ispitivanje funkcije jetre u svih bolesnika liječenih temozolomidom. U bolesnika sa značajnim odstupanjem od normalnih vrijednosti funkcije jetre, liječnici trebaju pažljivo procijeniti koristi i rizike nastavka liječenja. Toksičnost jetre može se pojaviti i više tjedana nakon prestanka liječenja temozolomidom.

Herpesni meningoencefalitis

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

Zloćudne bolesti

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

Primjena antiemetika

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

Bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom:

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom:

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

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

Stariji bolesnici (> 70 godina)

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

Osobe ženskog spola

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

Osobe muškog spola

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

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunog nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Primjena TMZ-a s hranom dovela je do smanjenja C_{max} za 33%, a površine ispod krivulje (AUC) za 9%.

Budući da se ne može isključiti da je promjena C_{max} klinički značajna, Temozolomid Accord treba uzimati bez hrane.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima i kunićima koji su primali TMZ u dozi od 150 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Accord se ne smije davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati primjenu tijekom trudnoće, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnim rizikom za plod.

Dojenje

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

Plodnost muškaraca

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

U bolesnika koji su primali TMZ u kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja, umor, konvulzije i osip. Većina je hematoloških nuspojava bila prijavljena često; učestalost poremećaja laboratorijskih nalaza stupnja 3 - 4 navedena je nakon Tablice 4. U bolesnika s recidivirajućim ili progresivnim gliomom mučnina (43%) i povraćanje (36%) obično su bili stupnja 1 ili 2 (0 - 5 epizoda povraćanja tijekom 24 sata) i prestali bi sami od sebe ili su se mogli lako kontrolirati standardnim antiemetecima. Incidencija teške mučnine i povraćanja iznosila je 4%.

Tablični popis nuspojava

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

<i>Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom</i>	
Infekcije i infestacije	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis ^a , oralna kandidijaza
Manje često:	oportunističke infekcije (uključujući <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoniju), sepsa [†] , herpesni meningoencefalitis [†] , infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, virus hepatitisa B [†] , <i>Herpes simplex</i> , reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis ^b
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	
Manje često:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarne zloćudne bolesti uključujući mijeloičnu leukemiju
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Manje često:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija [†] , pancitopenija, petehije

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multififormni glioblastom

Laboratorijski nalazi

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

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Laboratorijski nalazi

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

Spol

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

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja prema protokolu doziranja jedanput na dan tijekom 5 dana svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se

slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Preoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od 5 dana liječenja (do 64 dana), pri čemu su prijavljene nuspojave obuhvaćale supresiju koštane srži, sa ili bez infekcije, koja je u nekim slučajevima bila teška i dugotrajna te završila smrću. U slučaju preoziranja potrebna je procjena hematološkog statusa. Po potrebi treba uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Temozolomid je triazen koji se pri fiziološkom pH brzo kemijski pretvara u aktivni spoj monometil-triazenoimidazol-karboksamid (MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC-a primarno odgovorna alkilacija na položaju gvanina O⁶, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

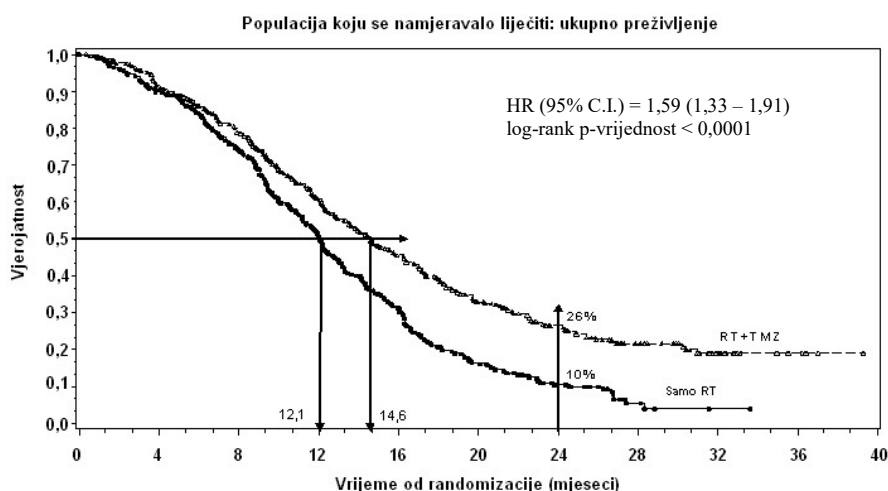
Novodijagnosticirani multififormni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga slijedila je monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) od 1. do 5. dana svakog ciklusa od 28 dana do najviše 6 ciklusa, a monoterapija bi započela 4 tjedna nakon završetka radioterapije. Bolesnici u kontrolnoj skupini liječeni su samo radioterapijom. Tijekom radioterapije i kombiniranog liječenja TMZ-om morala se primijeniti profilaksa protiv pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ se primjenjivao kao „terapija spasa“ (engl. *salvage therapy*) tijekom razdoblja praćenja u 161 od 282 bolesnika (57%) u skupini u kojoj se primijenila samo RT te u 62 od 277 bolesnika (22%) u skupini koja je uz RT primala i TMZ.

Omjer hazarda (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95% CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang p < 0,0001 u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26% naspram 10%). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim

multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u usporedbi s primjenom samo RT-a (Slika 1).



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

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

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Podaci o kliničkoj djelotvornosti u bolesnika s multiformnim glioblastomom (Karnofski izvedbenog statusa [engl. *Karnofsky performance status*, KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29% ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67% ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19%, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. *objective response rate*, ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8%.

U randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom je PFS nakon 6 mjeseci bio značajno veći u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (21% naspram 8%; hi-kvadrat $p = 0,008$), uz medijan PFS-a od 2,89 mjeseci u prvoj odnosno 1,88 mjeseci u drugoj skupini (log rang $p = 0,0063$). Medijan preživljenja bio je 7,34 mjeseca u skupini koja je primala TMZ, odnosno 5,66 mjeseci u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang $p = 0,33$). Nakon 6 mjeseci je udio bolesnika koji su preživjeli bio značajno veći u skupini bolesnika koji su primali TMZ (60%) nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44%) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

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

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja, prema protokolu doziranja jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

TMZ se spontano hidrolizira pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivni spoj 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima gvanina O⁶ i N⁷. U odnosu na AUC temozolomida izloženost MTIC-u iznosi ~2,4%, a izloženost AIC-u 23%. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu temozolomida, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

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

Distribucija

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

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

Eliminacija

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

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

Posebne populacije

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

Pedijatrijski bolesnici imali su veći AUC nego odrasli bolesnici, međutim, maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tvrde kapsule od 5 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo karmin (E132)

Tinta za označavanje

šelak

propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

Tvrde kapsule od 20 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

Tvrde kapsule od 100 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

Tvrde kapsule od 140 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda

titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

Tvrde kapsule od 180 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

Tvrde kapsule od 250 mg

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
voda
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočice od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračima za djecu i sredstvom za sušenje, koje sadrže 5 ili 20 kapsula.

U kutiji se nalazi jedna bočica.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/alu/PE vrećica).

Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.

Pakiranje od 5 ili 20 tvrdih kapsula pojedinačno zapakiranih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

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

Tvrde od 5 mg

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

Tvrde kapsule od 20 mg

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006
EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

Tvrde kapsule od 100 mg

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010
EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

Tvrde kapsule od 140 mg

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014
EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

Tvrde kapsule od 180 mg

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018
EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

Tvrde kapsule od 250 mg

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove: 12. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjena sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnoj bočici.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Temozolomid 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

Citotoksično

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnoj bočici.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Temozolomid 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnoj bočici.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Temozolomid 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnoj bočici.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Temozolomid 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUTEVI PRIMJENE

Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Temozolomid 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

Citotoksično

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Gutanje može biti smrtonosno.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Temozolomid 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule
Temozolomid
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Seriya:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule
Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Temozolomid Accord i za što se koristi

Temozolomid Accord je lijek protiv raka.

Temozolomid Accord kapsule se koriste za liječenje specifičnih vrsta tumora mozga:

- odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim specifičnim oblikom tumora mozga (multiformnim glioblastomom).
Temozolomid se prvo primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom (faza istodobnog liječenja), a zatim samostalno (faza monoterapije).
- djece u dobi od 3 godine i starije te u odraslih bolesnika sa specifičnim oblikom tumora mozga (npr. multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom) kada se tumor ponovno pojavio ili se širi nakon standardne terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temozolomid Accord

Nemojte uzimati Temozolomid Accord

- ako ste alergični na temozolomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali alergijsku reakciju na drugi lijek protiv raka koji se zove dakarbazin. Znakovi alergijske reakcije uključuju osjećaj svrbeži, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju, oticanje lica, usana, jezika ili grla.
- ako imate smanjen broj krvnih stanica, kao što su bijele krvne stanice i krvne pločice. Te su krvne stanice važne za borbu protiv infekcije te za pravilno zgrušavanje krvi. Liječnik će provjeriti Vašu krvnu sliku kako bi ustanovio imate li dovoljan broj tih stanica prije početka liječenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Temozolomid Accord,

jer Vas se mora pažljivo nadgledati zbog mogućeg razvoja teškog oblika infekcije koja se naziva upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Ako ste novodijagnosticirani bolesnik (multiformni glioblastom), mogli biste primati temozolomid tijekom 42 dana u kombinaciji s radioterapijom. U tom slučaju, liječnik će Vam također propisati lijek koji pomaže u sprečavanju ove vrste upale pluća (PCP).

- ako ste ikada imali ili trenutno možda imate infekciju hepatitisom B. Ovo je zato što Temozolamid Accord može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B, što u nekim slučajevima može imati smrtni ishod. Liječnik će detaljno pregledati bolesnike prije početka liječenja kako bi se utvrdilo postoje li znakovi ove infekcije.
- ako imate anemiju, smanjen broj krvnih stanica (poput bijelih krvnih stanica i trombocita) ili probleme sa zgrušavanjem krvi prije početka liječenja, ili se ti poremećaji razviju tijekom liječenja. Liječnik će možda smanjiti dozu, prekinuti liječenje ili će Vam biti potrebna druga terapija. Liječnik će odlučiti je li potrebna bilo kakva promjena u Vašem liječenju. U nekim će slučajevima možda biti neophodno prekinuti liječenje temozolomidom. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja Vašeg stanja. Ako dobijete vrućicu ili simptome infekcije, odmah se obratite Vašem liječniku.
- možete imati malen rizik od drugih promjena krvnih stanica, uključujući leukemiju.
- ako imate mučninu ili povraćate što su vrlo česte nuspojave Temozolomida (vidjeti dio 4.). Ako često povraćate prije ili za vrijeme liječenja, upitajte svog liječnika o lijekovima koji sprečavaju povraćanje ili kontroliraju povraćanje i kada je najbolje uzimati temozolomid dok povraćanje ne bude pod kontrolom. Ako povratite nakon uzimanja doze, nemojte uzeti sljedeću dozu istoga dana.
- ako razvijete vrućicu ili simptome infekcije, odmah se obratite svom liječniku.
- ako ste stariji od 70 godina. Stariji bolesnici su skloniji infekcijama, stvaranju modrica ili krvarenju.
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije ispitivan u djece mlađe do 3 godine te im ga stoga nemojte davati. Informacije o primjeni lijeka Temozolomid Accord u djece starije od 3 godine su ograničene.

Drugi lijekovi i Temozolomid Accord

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

Trudnoća, dojenje i plodnost

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

Bolesnice koje mogu zatrudnjati moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Temozolomid Accord i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Ne smijete dojiti dok se liječite Temozolomidom Accord.

Plodnost muškaraca

Temozolomid Accord može uzrokovati trajnu neplodnost. Bolesnici muškog spola moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije te ne smiju pokušavati začeti dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Preporučuje se da potraže savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

Upitajte liječnika za savijet prije uzimanja bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Temozolomid Accord sadrži laktozu

Kapsule sadrže laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Temozolomid Accord sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Temozolomid Accord

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

Kako se otvara vrećica

Vrećicu otvorite tako što ćete je saviti i otrgnuti duž preklopne linije s urezom u kutu vrećice.

Temozolomid smije propisati samo specijalist iskusan u liječenju tumora mozga.

Doziranje i trajanje liječenja

Vaš liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi temozolomida za Vas na temelju Vaše veličine (visine i težine) te o tome jeste li već primali kemoterapiju. Liječnik Vam može dati i neke druge lijekove koje ćete uzimati prije i/ili nakon što uzmete lijek temozolomid radi izbjegavanja ili kontrole povraćanja.

Uzmite propisanu dozu lijeka Temozolomid Accord jedanput na dan. Dozu uzmite na prazan želudac, primjerice, najmanje sat vremena prije nego što planirate doručkovati. Kapsulu(e) progutajte cijele, s čašom vode. Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule.

Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt praška s kožom, očima ili nosom. Izbjegavajte udisanje praha. Ako prah slučajno dospije u oči ili nos, isperite ih vodom.

Ako uzimate Temozolomid Accord u kombinaciji sa zračenjem (novodijagnosticirani bolesnici):

Za vrijeme zračenja liječnik će započeti primjenu temozolomida u dozi od 75 mg/m^2 , a stvarna dnevna doza ovisti će o Vašoj visini i težini. Tu ćete dozu uzimati svakodnevno tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) u kombinaciji sa zračenjem. Doza se može se odgoditi ili prekinuti ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite temozolomid.

Nakon završetka zračenja, prekinut ćete liječenje na 4 tjedna kako bi se Vaše tijelo moglo oporaviti.

Nakon toga liječenje se može odvijati do ukupno 6 terapijskih razdoblja (ciklusa), od kojih svaki traje 28 dana. Uzimat ćete novu dozu temozolomid kapsula u početnoj dozi od 150 mg/m^2 jedanput na dan prvih 5 dana svakog ciklusa („dani doziranja“), nakon čega slijede 23 dana bez uzimanja lijeka temozolomida, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus u kojem ćete ponovno uzimati ovaj lijek jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez temozolomida. Ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite temozolomid u svakom terapijskom ciklusu, doza se može prilagoditi, odgoditi ili prekinuti.

Ako uzimate Temozolomid Accord kapsule same (bez zračenja):

Ciklus liječenja lijekom Temozolomidom Accord traje 28 dana. Uzimat ćete kapsule jedanput na dan prvih 5 dana nakon čega slijede 23 dana bez temozolomida, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus u kojem ćete ponovno uzimati ovaj lijek jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez temozolomida. Prije svakog novog ciklusa, napraviti će Vam krvne pretrage kako bi se utvrdilo treba li prilagoditi dozu temozolomida.

Ako niste prethodno liječeni kemoterapijom, prva doza temozolomida bit će 200 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana („dani doziranja“) nakon čega slijede 23 dana bez temozolomida. Ako ste ranije već liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka temozolomida bit će 150 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana („dani doziranja“) nakon čega slijede 23 dana bez temozolomida.

S obzirom na rezultate krvnih pretraga, Vaš liječnik može prilagoditi dozu lijeka za sljedeći ciklus. Prije početka svakog novog terapijskog ciklusa budite sigurni da ispravno razumijete koliko točno kapsula koje jačine trebate uzimati svakog dana i koliko dana trebate uzimati određenu dozu.

Svi bolesnici

Temozolomid dolazi u kapsulama različitih jačina (prikazano na vanjskom označavanju u mg). Svaka jačina kapsule ima kapicu druge boje. Ovisno o dozi temozolomida koju Vam je liječnik propisao, možda ćete morati uzimati nekoliko kapsula u istom danu terapijskog ciklusa.

- Budite sigurni da ste u potpunosti razumjeli koliko kapsula pojedine jačine morate uzeti. Zamolite svog liječnika ili ljekarnika da Vam zapiše broj pojedine jačine (uključujući boju) koji morate uzeti svakog dana doziranja.
- Budite sigurni da točno znate koji dani su Vaši dani za uzimanje lijeka.
- Budite sigurni da, svaki puta kada započinjete novi ciklus, provjerite s Vašim liječnikom dozu lijeka. Ponekad se doza ili kombinacija kapsula koje trebate uzimati razlikuju od prethodnog ciklusa.
- Ako se zbunite ili niste sigurni kako uzimati svoju dozu nakon što donesete lijek doma, nazovite radi ponovnog dobivanja uputa prije početka terapijskog ciklusa. Pogreške u načinu uzimanja ovog lijeka mogu imati ozbiljne posljedice za zdravlje.

Ako uzmete više Temozolomida Accord nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Temozolomid Accord

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Bolesnici koji uzimaju temozolomid u kombinaciji sa zračenjem mogu imati drugačije nuspojave od bolesnika koji uzimaju samo temozolomid.

Odmah se obratite liječniku ako imate nešto od sljedećeg:

- jaku alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) (koprivnjača, piskanje pri disanju ili druge tegobe s disanjem),
- nekontrolirano krvarenje,
- napadaje (konvulzije),
- vrućicu,
- zimicu,
- jaku glavobolju koja ne prestaje.

Liječenje temozolomidom može izazvati smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica. To može uzrokovati povećanu sklonost modricama ili krvarenju, anemiju (nedostatak crvenih krvnih stanica), vrućicu i/ili smanjenu otpornost na infekcije. Smanjenje broja krvnih stanica obično je kratkotrajno, ali u nekim slučajevima može biti dugotrajno te dovesti do vrlo teškog oblika anemije (aplastična anemija). Liječnik će Vam redovito kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio eventualne promjene i odlučiti je li potrebno specifično liječenje. U nekim slučajevima će Vaša doza temozolomida biti smanjena ili ukinuta.

U nastavku su navedene ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

- gubitak teka, otežan govor, glavobolja
- povraćanje, mučnina, proljev, zatvor
- osip, gubitak kose
- umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

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

- oštećenje zbog zračenja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Temozolomid Accord

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

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

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Obavijestite svog ljekarnika ako primijetite bilo kakvu promjenu izgleda kapsula.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Temozolomid Accord sadrži

- Djelatna tvar je temozolomid.
Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 5 mg temozolomida.
Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 20 mg temozolomida.
Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 100 mg temozolomida.
Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 140 mg temozolomida.
Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 180 mg temozolomida.
Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule: Svaka kapsula sadrži 250 mg temozolomida.
- Ostali sastojci su:
Sadržaj kapsule:
bezvodna laktoza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat, vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
Ovojnica kapsule:
Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), indigo karmin (E132), voda.
Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), voda.
Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), voda.
Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132), voda.
Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), voda.
Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), voda.
Tinta za označavanje:
šelak, propilenglikol, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid

Kako Temozolomid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Temozolomid Accord 5 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, zelenu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "5" na tijelu.

Temozolomid Accord 20 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, žutu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "20" na tijelu.

Temozolomid Accord 100 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, ružičastu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "100" na tijelu.

Temozolomid Accord 140 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, plavu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "140" na tijelu.

Temozolomid Accord 180 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, narančastu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "180" na tijelu.

Temozolomid Accord 250 mg tvrde kapsule imaju bijelo tijelo, bijelu kapicu i crnom tintom otisnutu oznaku "TMZ" na kapici i "250" na tijelu.

Tvrde kapsule dostupne su u smeđim staklenim bočicama koje sadrže 5 ili 20 kapsula. Svaka kutija sadrži 1 bočicu.

Tvrde kapsule dostupne su u vrećici koja sadrži 1 kapsulu.
Svaka kutija sadrži 5 ili 20 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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