

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 168 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, zelené víčko a jsou černě potištěny. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „5“.

Tobolka měří na délku přibližně 15,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončení souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v 1. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{den}$) | Poznámky |
|--------------|--|--|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.-6. cyklu při absenci toxicity |

| <i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i> | | |
|---|---|---------------------------|
| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušením léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání. Případy fatálního respiračního selhání byly hlášeny i u pacientů užívajících TMZ, zejména v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi se doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika.

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
- ^b Zahnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
- ^c Zahnuje cushingoid, Cushingův syndrom
- ^d Zahnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzoricou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
- ^e Zahnuje zrakové postižení, poruchu oka
- ^f Zahnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzoricou hluchotu, unilaterální hluchotu
- ^g Zahnuje bolest ucha, ušní diskomfort
- ^h Zahnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
- ⁱ Zahnuje periferní edém, periferní otoky
- ^j Zahnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
- ^k Zahnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
- [†] Zahnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatriká populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

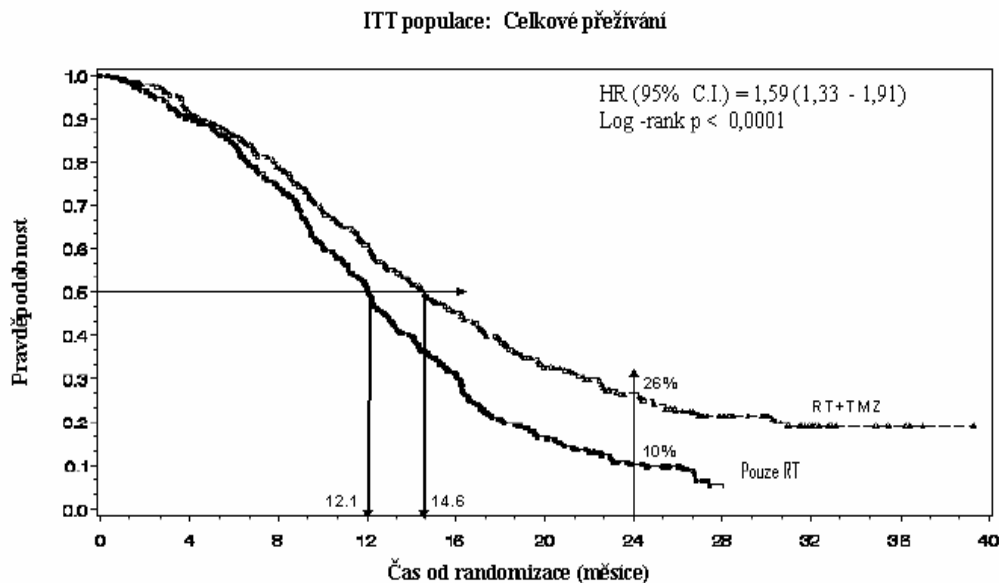
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multifórním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián

doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomech při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektivní radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomech vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ¹⁴C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24

hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenárodové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

laktóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

kyselina vinná

kyselina stearová

Obal tobolek:

želatina

oxid titaničitý (E 171)

žlutý oxid železitý (E 172)
indigokarmín (E 132)
čištěná voda

Potisk:

šelak
černý oxid železitý (E 172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku .

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otevírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 14,6 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, žluté víčko a jsou černě potištěny.

Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „20“.

Tobolka měří na délkupřibližně 11,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multiformní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončení souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v 1. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{den}$) | Poznámky |
|--------------|--|---|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.- 6. cyklu při absenci toxicity |

| <i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i> | | |
|---|---|---------------------------|
| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušením léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi se doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika.

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahrnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
^b Zahrnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
^c Zahrnuje cushingoid, Cushingův syndrom
^d Zahrnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzoryckou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
^e Zahrnuje zrakové postižení, poruchu oka
^f Zahrnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzoryckou hluchotu, unilaterální hluchotu
^g Zahrnuje bolest ucha, ušní diskomfort
^h Zahrnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
ⁱ Zahrnuje periferní edém, periferní otoky
^j Zahrnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
^k Zahrnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
[†] Zahrnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatriká populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

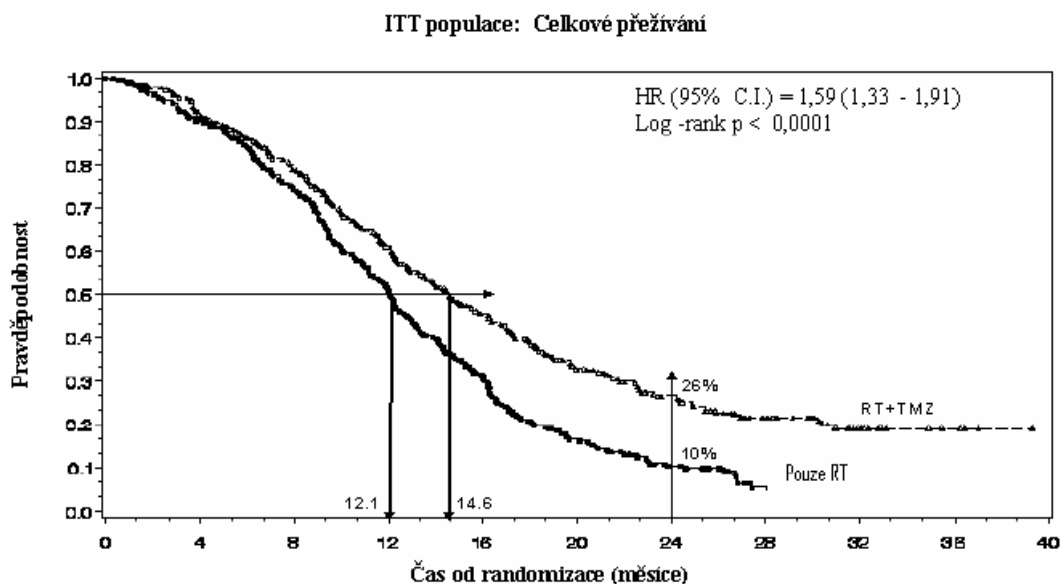
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multifonní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multifórním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián

doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomech při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektivní radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozku nebo recidivujícím astrocytomech vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ¹⁴C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24

hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenárodové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

laktóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
kyselina vinná
kyselina stearová

Obal tobolek:

želatina
oxid titaničitý (E 171)

žlutý oxid železitý (E 172)
čištěná voda

Potisk:

šelak

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku.

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 73 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, růžové víčko a jsou černě potištěny. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „100“.

Tobolka měří na délkupřibližně 15,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončené souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v 1. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ (mg/m ² /den) | Poznámky |
|--------------|------------------------------------|---|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.-.6. cyklu při absenci toxicity |

| <i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i> | | |
|---|---|---------------------------|
| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušením léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi se doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika.

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
- ^b Zahnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
- ^c Zahnuje cushingoid, Cushingův syndrom
- ^d Zahnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzickou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
- ^e Zahnuje zrakové postižení, poruchu oka
- ^f Zahnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzickou hluchotu, unilaterální hluchotu
- ^g Zahnuje bolest ucha, ušní diskomfort
- ^h Zahnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
- ⁱ Zahnuje periferní edém, periferní otoky
- ^j Zahnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
- ^k Zahnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
- [†] Zahnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multifonní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multifonním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

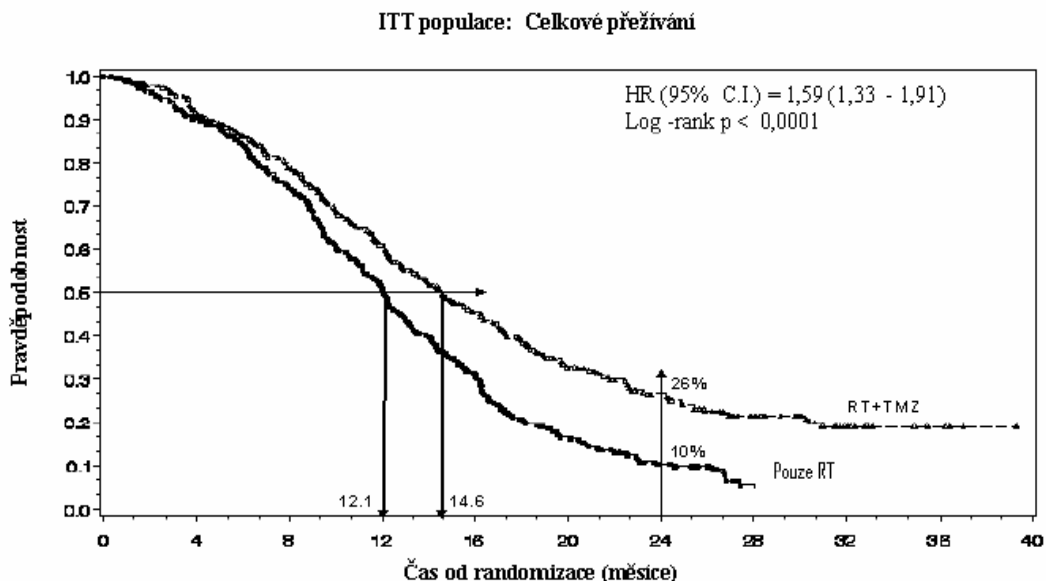
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multiforní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28-denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas dogrese byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multifórním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomech při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektivní radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomech vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ^{14}C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádnorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

kyselina vinná

kyselina stearová

Obal tobolky:

želatina

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

čištěná voda

Potisk:

šelak

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku .

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otevírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 140 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 102,2 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, průhledné modré víčko a jsou černě potištěny. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „140“. Tobolka měří na délku přibližně 19,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončené souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ (mg/m ² /den) | Poznámky |
|--------------|------------------------------------|--|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.-6. cyklu při absenci toxicity |

| <i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i> | | |
|---|---|---------------------------|
| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušением léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatriká populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi se doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika.

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8)

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
^b Zahnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
^c Zahnuje cushingoid, Cushingův syndrom
^d Zahnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzoricou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
^e Zahnuje zrakové postižení, poruchu oka
^f Zahnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzoricou hluchotu, unilaterální hluchotu
^g Zahnuje bolest ucha, ušní diskomfort
^h Zahnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
ⁱ Zahnuje periferní edém, periferní otoky
^j Zahnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
^k Zahnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
[†] Zahnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

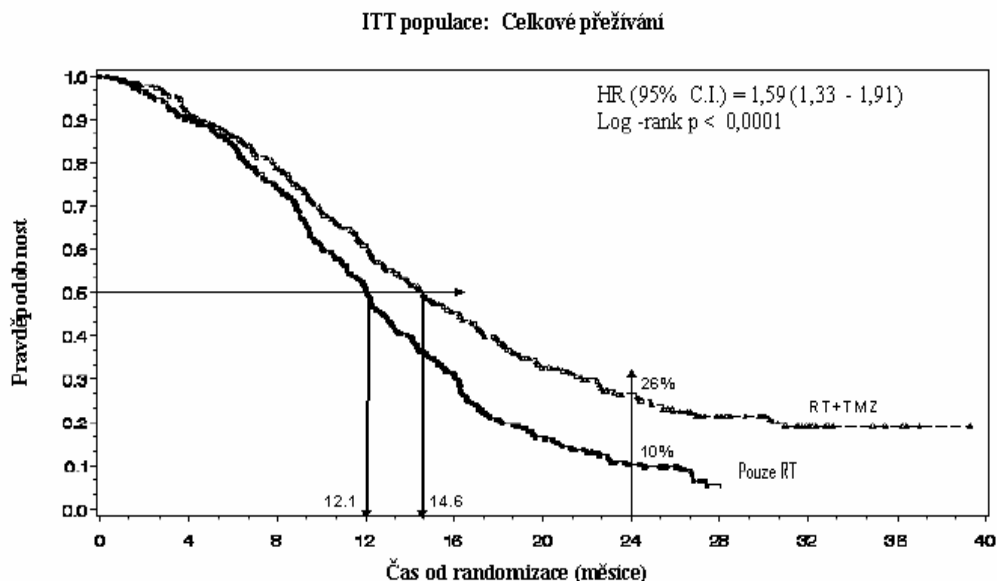
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multifonní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28-denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to-treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multifórním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomech při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektivní radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomech vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ^{14}C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakantomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádnorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

kyselina vinná

kyselina stearová

Obal tobolky:

želatina

oxid titaničitý (E 171)

indigokarmín (E 132)

čištěná voda

Potisk:

šelak

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku.

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otevírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 180 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 131,4 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, kaštanové víčko a jsou černě potištěny. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „180“. Tobolka měří na délku přibližně 19,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončení souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v 1. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{den}$) | Poznámky |
|--------------|--|--|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.-6. cyklu při absenci toxicity |

| <i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i> | | |
|---|---|---------------------------|
| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
| Absolutní počet neutrofilů | < 1,0 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | < 50 x 10 ⁹ /l | Viz poznámka pod čarou b |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušением léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatriká populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otevírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi se doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika..

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| <i>Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem</i> | |
|--|---|
| Infekce a infestace | |
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
^b Zahnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
^c Zahnuje cushingoid, Cushingův syndrom
^d Zahnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzoricou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
^e Zahnuje zrakové postižení, poruchu oka
^f Zahnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzoricou hluchotu, unilaterální hluchotu
^g Zahnuje bolest ucha, ušní diskomfort
^h Zahnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
ⁱ Zahnuje periferní edém, periferní otoky
^j Zahnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
^k Zahnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
[†] Zahnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

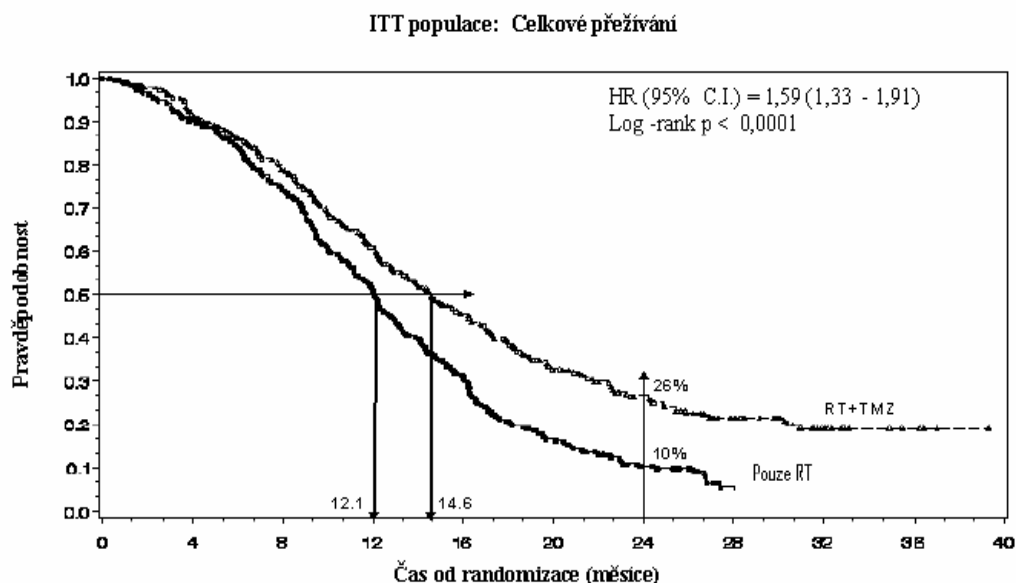
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multiforní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28-denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multiforním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomech při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektívni radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomech vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ^{14}C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádnorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

kyselina vinná

kyselina stearová

Obal tobolky:

želatina

oxid titaničitý (E 171)

žlutý oxid železitý (E 172)

červený oxid titaničitý (E 172)

čištěná voda

Potisk:

šelak

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku.

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otevírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 182,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky mají bílé tělo, bílé víčko a jsou černě potištěny.

Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“. Na těle tobolky je vytištěno číslo „250“.

Tobolka měří na délku přibližně 21,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Sandoz je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba,
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Temozolomide Sandoz smí předepisovat výhradně lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem

Temozolomide Sandoz je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií

(60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby se má každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ má být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v tabulce 1.

| Toxicita | TMZ přerušeni ^a | TMZ ukončení |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Počet trombocytů | ≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 2 | CTC stupeň 3 nebo 4 |

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončení souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka v 1. cyklu (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku 2. cyklu je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro 1. cyklus je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže se dávka nezvýšila v 2. cyklu, zvýšení by se nemělo provádět v následných cyklech. Byla-li zvýšena, dávka zůstává na úrovni 200 mg/m^2 na den po dobu prvních 5 dnů každého následujícího cyklu, pokud se však nevyskytla toxicita. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby má být 22. dne (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka se má snížit nebo podávání přípravku ukončit podle tabulky 3.

| Úroveň dávky | Dávka TMZ (mg/m ² /den) | Poznámky |
|--------------|------------------------------------|--|
| -1 | 100 | Redukce kvůli předchozí toxicitě |
| 0 | 150 | Dávka během 1. cyklu |
| 1 | 200 | Dávka během 2.-6. cyklu při absenci toxicity |

| Toxicita | Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a | Ukončení TMZ |
|----------------------------|---|--------------------------|
| Absolutní počet neutrofilů | $< 1,0 \times 10^9/l$ | Viz poznámka pod čarou b |
| Počet trombocytů | $< 50 \times 10^9/l$ | Viz poznámka pod čarou b |

| | | |
|---|--------------|---------------------------|
| CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení) | CTC stupeň 3 | CTC stupeň 4 ^b |
|---|--------------|---------------------------|

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v tabulce 2.

b: TMZ se ukončí:

- jestliže výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita
- jestliže se po redukci dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti od 3 let věku s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušением léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, je zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se TMZ měl používat pouze k léčbě recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) nebo s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin jakéhokoli stupně není snižování dávek nutné. Při podávání TMZ těmto pacientům je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že hodnota clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Sandoz tvrdé tobolky se podává nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otvírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunistické infekce a reaktivace infekcí

Během léčby TMZ byly pozorovány oportunistické infekce (například pneumonie *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (například HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým režimem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT během 42denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, je-li TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všechny pacienty, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienty dostávající steroidy, je třeba pečlivě sledovat na výskyt PCP, a to bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida vzniklá v důsledku reaktivace viru hepatitis B (HBV), která v některých případech vedla ke smrti. U pacientů s pozitivní sérologií na hepatitis B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater před jejím zahájením. Během léčby je třeba pacienty sledovat a náležitě léčit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Při užívání TMZ se velmi často vyskytuje nauzea a zvracení. Před podáním TMZ nebo po podání TMZ se může podat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s recidivujícím nebo progresivním maligním gliomem

Pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4), bude zřejmě nutné podat antiemetika.

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojeným s výskytem aplastické anemie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$.

Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech, dokud nebude ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky jsou 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatrická populace

S podáváním TMZ dětem mladším 3 let nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ by měli být upozorněni na to, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a ke zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %.

Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, neměl by se Temozolomide Sandoz podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že clearance TMZ nebyla ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H_2 receptorů a fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, avšak statisticky významným poklesem clearance TMZ.

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kterým byl podáván TMZ v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Sandoz by neměl být podáván těhotným ženám. Je-li však nutné zvážit použití TMZ během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení by se proto mělo po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská plodnost

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto muži léčení temozolomidem mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě. Naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti po léčbě TMZ, ještě před zahájením léčby konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je ukázána za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou zaznamenány v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Infekce a infestace | |
|--|---|
| Časté: | Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza |
| Méně časté: | Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené | |
| Méně časté: | Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Časté: | Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie |
| Méně časté: | Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté: | Alergická reakce |
| Méně časté: | Anafylaxe |
| Endokrinní poruchy | |
| Časté: | Cushingoid ^c |
| Méně časté: | Diabetes insipidus |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Anorexie |
| Časté: | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost |
| Méně časté: | Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté: | Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest hlavy |
| Časté: | Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vědomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes |
| Méně časté: | Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace |
| Poruchy oka | |
| Časté: | Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka |
| Méně časté: | Snížená ostrost vidění, suché oči |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Časté: | Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g |
| Méně časté: | Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace |
| Cévní poruchy | |
| Časté: | Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze |
| Méně časté: | Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
|---|--|
| Časté: | Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích |
| Méně časté: | Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté: | Průjem, zácpa, nauzea, zvracení |
| Časté: | Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie |
| Méně časté: | Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Velmi časté: | Vyrážka, alopecie |
| Časté: | Erytém, suchá kůže, pruritus |
| Méně časté: | Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace |
| Není známo: | Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Časté: | Časté močení, močová inkontinence |
| Méně časté: | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Méně časté: | Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ |
| Méně časté: | Zhoršení stavu, rigory, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ⁱ , snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté: | Radiační poškození ^k |

Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem

- ^a Zahnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu
- ^b Zahnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu
- ^c Zahnuje cushingoid, Cushingův syndrom
- ^d Zahnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzickou neuropatii, periferní motorickou neuropatii
- ^e Zahnuje zrakové postižení, poruchu oka
- ^f Zahnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzickou hluchotu, unilaterální hluchotu
- ^g Zahnuje bolest ucha, ušní diskomfort
- ^h Zahnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort
- ⁱ Zahnuje periferní edém, periferní otoky
- ^j Zahnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů
- ^k Zahnuje radiační poškození, radiační poškození kůže
- [†] Zahnují případy s fatálním následkem

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známým toxickým účinkem limitujícím dávku většiny cytotoxických léků včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, u 8 % pacientů byly pozorovány abnormality neutrofilů stupně 3 nebo 4, včetně neutropenických případů. Abnormality trombocytů stupně 3 nebo 4, včetně trombocytopenických případů, byly pozorovány u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nejnižší hodnotou mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nejnižších hodnot krevních destiček. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a smrt. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími účinky včetně suprese kostní dřeně s infekcí nebo bez infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby by měla být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - ostatní alkylační látky, ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O⁶ pozici guaninu s následnou alkylací rovněž na pozici N⁷. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

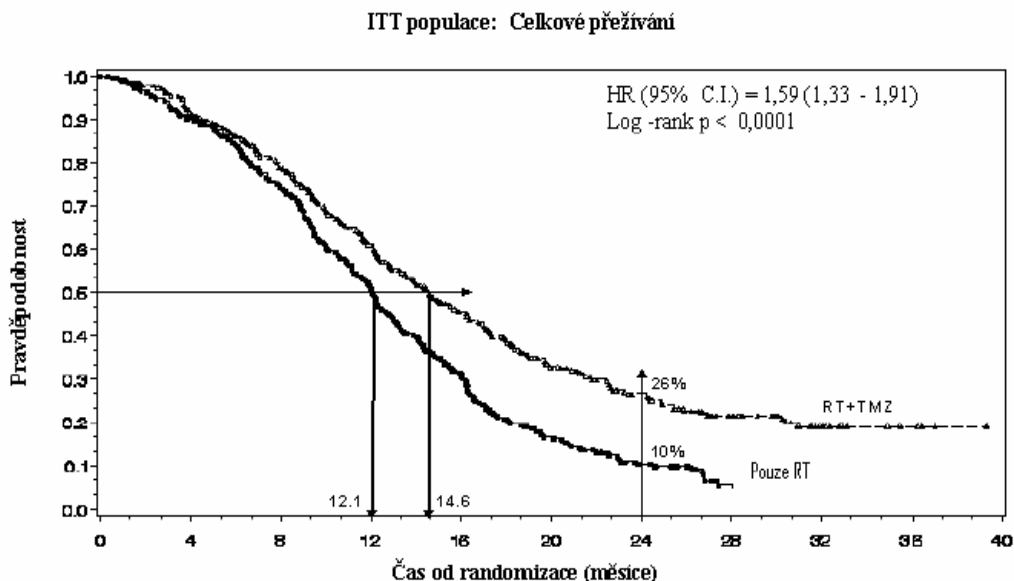
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multifonní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28-denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) je vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním stavem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Recidivující nebo progresivní maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multiforním glioblastomem (Karnofského výkonnostní stav [KPS] ≥ 70), u něhož dochází k progresi nebo recidivě po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnoceným na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického stavu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního stavu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Recidivující anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomelem při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro ITT populaci 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektivní radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu bez známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatriká populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s recidivujícím gliomem mozkového kmene nebo recidivujícím astrocytomelem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC spontánně hydrolyzuje na 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O⁶ a N⁷. Expozice MTIC a AIC je ~ 2,4 %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním podání ¹⁴C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece ¹⁴C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 až 20 %), a proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům.

PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní způsob eliminace ^{14}C je ledvinami. Po perorálním podání se přibližně 5 až 10 % dávky objevuje v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů.

Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní populace

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater.

U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby), 3 a 6 cykly léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřev, lymforetikulární systém, varlata, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 – 100 % testovaných potkanů a psů smrtelné, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Avšak vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno 6 cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakantomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po 3 měsících od zahájení podávání léku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky.

Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

kyselina vinná

kyselina stearová

Obal tobolky:
želatina
oxid titaničitý (E 171)
čištěná voda

Potisk:
šelak
černý oxid železitý (E 172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

Lahvička z hnědého skla (třídy III) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 5 nebo 20 tvrdých tobolek.

Lahvičky obsahují vysoušecí sáček.

Papírová krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček

Polyesterový/hliníkový/polyetylenový (PET/Al/PE) sáček.

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku.

Velikost balení: 5 nebo 20 tvrdých tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu jejího práškového obsahu s kůží, sliznicemi a očima. Pokud přijde Temozolomide Sandoz do styku s kůží nebo sliznicí, je třeba ho neprodleně a řádně smýt mýdlem a vodou.

Pacientům by mělo být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Německo

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovinsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení PSUR a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 140 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 tvrdých tobolek
20 tvrdých tobolek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 140 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Přečtěte si více v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 x 1 tvrdá tobolka v sáčku
20 x 1 tvrdá tobolka v sáčku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický.
Tobolky neotvírejte, nedrťte je ani je nekousejte, polykejte je celé. Pokud je tobolka poškozená, zabraňte kontaktu s kůží, očima či nosem.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA SÁČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky
temozolomidum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 tvrdá tobolka

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky

temozolomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Temozolomide Sandoz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Temozolomide Sandoz užívat
3. Jak se Temozolomide Sandoz užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Temozolomide Sandoz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Temozolomide Sandoz a k čemu se používá

Temozolomide Sandoz obsahuje léčivou látku zvanou temozolomid. Toto léčivo je protinádorovou látkou.

Temozolomide Sandoz se používá k léčbě specifických forem mozkových nádorů:

- u dospělých s nově diagnostikovaným multifornním glioblastomem. Temozolomide Sandoz se používá nejprve v kombinaci s léčbou ozařováním (souběžná fáze léčby) a následně samostatně (monoterapeutická fáze léčby).
- u dětí od 3 let a starších a u dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifornní glioblastom nebo anaplastický astrocytom. Temozolomide Sandoz se u těchto nádorů používá, jestliže se tyto nádory objeví znovu nebo se po standardní léčbě zhorší.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Temozolomide Sandoz užívat

Neužívejte Temozolomide Sandoz

- jestliže jste alergický(á) na temozolomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste prodělal(a) alergickou reakci na dakarbazin (protinádorové léčivo, někdy zvané DTIC). Znamky alergické reakce zahrnují svědění, dušnost nebo sípání, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla.
- jestliže máte významně snížený počet určitých typů krevních buněk (myelosuprese), jako je počet bílých krvinek a krevních destiček. Tyto krevní buňky jsou důležité v boji proti infekci a pro správnou krevní srážlivost. Lékař Vám před léčbou zkontroluje krevní obraz, aby se ujistil, že máte dostatečný počet těchto buněk.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Temozolomide Sandoz se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jelikož máte být pečlivě sledován(a), zda se u Vás nevyvíjí závažná forma hrudní infekce vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Jestliže jste nově diagnostikovaný(á) pacient(pacientka) (s multifornním glioblastomem), můžete Temozolomide Sandoz užívat po dobu 42 dnů v kombinaci s radioterapií. V tomto případě Vám lékař rovněž předepíše léčivo, které pomáhá předejít tomuto typu zápalu plic (PCP).
- jestliže jste prodělal(a), nebo je možné, že v současnosti proděláváte infekční hepatitidu B. Důvodem je, že temozolomid může způsobit, že se hepatitida B opět aktivuje, což může být v některých případech fatální. Pacienti budou před zahájením léčby pečlivě zkontrolováni lékařem, zda se u nich neprojeví příznaky této infekce.
- jestliže před zahájením léčby trpíte nízkým počtem červených krvinek (anemie), bílých krvinek nebo krevních destiček, nebo máte problémy s krevní srážlivostí, nebo pokud se tyto poruchy objeví v průběhu léčby. Váš lékař se může rozhodnout, že dávky tohoto přípravku sníží. V závažných případech může také jeho podávání přerušit, ukončit nebo Vaši léčbu změnit. Můžete také potřebovat další léčbu. V některých případech může být nutné léčbu přípravkem Temozolomide Sandoz ukončit. V průběhu léčby Vám budou prováděna pravidelná vyšetření krve, aby se sledovaly nežádoucí účinky přípravku Temozolomide Sandoz na Vaše krevní buňky.
- jelikož můžete mít malé riziko jiných změn krevních buněk, včetně leukémie.
- jestliže se u Vás objeví pocit na zvracení (nevolnost od žaludku) a/nebo zvracení, což jsou velmi časté nežádoucí účinky přípravku Temozolomide Sandoz (viz bod 4), lékař Vám může předepsat léčivo (antiemetikum), které napomáhá předcházet zvracení. Jestliže zvracíte často před zahájením léčby nebo v průběhu léčby, požádejte svého lékaře, aby Vám doporučil nejlepší doby pro užití přípravku Temozolomide Sandoz, dokud zvracení není pod kontrolou. Pokud se dostaví zvracení po požití dávky léku, další dávku tentýž den neužívejte.
- jestliže se u Vás objeví horečka nebo příznaky infekce, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže je Vám více než 70 let. Můžete být náchylnější ke vzniku infekce, tvorbě modřin nebo krvácení.
- jestliže trpíte problémy s játry nebo ledvinami, Vaši dávku přípravku Temozolomide Sandoz bude zřejmě nutné upravit.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem do 3 let věku, jelikož nebyl u této skupiny hodnocen. O pacientech od 3 let, kteří užívali přípravek Temozolomide Sandoz, jsou k dispozici omezené údaje.

Další léčivé přípravky a Temozolomide Sandoz

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravkem Temozolomide Sandoz nesmíte být během těhotenství léčena, pokud to přímo nedoporučí Váš lékař.

Pacientky, které mohou v průběhu užívání přípravku Temozolomide Sandoz otěhotnět, musí po dobu léčby a nejméně 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení je nutné po dobu léčby přípravkem Temozolomide Sandoz přerušit.

Mužská plodnost

Temozolomide Sandoz může způsobit trvalou neplodnost. Mužští pacienti mají používat účinnou antikoncepci a nestát se otcí nejméně po dobu 3 měsíců po ukončení léčby. Doporučuje se, aby se před léčbou informovali o možnosti konzervace spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Temozolomide Sandoz může způsobit únavu nebo ospalost. V takovém případě neřídte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje nebo jízdní kolo, dokud nezjistíte, jak na Vás tento přípravek působí (viz bod 4).

Temozolomide Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Temozolomide Sandoz obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Temozolomide Sandoz užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování a délka léčby

Váš lékař stanoví přesnou dávku přípravku Temozolomide Sandoz. Je to na základě Vaší tělesné výšky a hmotnosti a v závislosti na tom, zda se u Vás nádor objevil znovu a zda jste již v minulosti podstoupil(a) chemoterapeutickou léčbu.

Můžete dostat i další léky (antiemetika) k užívání před a/nebo po užití přípravku Temozolomide Sandoz, které zabraňují nebo potlačují pocit na zvracení a zvracení.

Pacienti s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem

Jestliže jste nově diagnostikovaný(á) pacient (pacientka), bude léčba probíhat ve dvou fázích:

- nejprve léčba společně s ozařováním (fáze souběžné léčby),
- následovaná léčbou pouze přípravkem Temozolomide Sandoz (monoterapeutická fáze léčby).

Během souběžné fáze léčby Váš lékař zahájí léčbu přípravkem Temozolomide Sandoz v dávce 75 mg/m² (obvyklá dávka). Tuto dávku budete užívat každý den po dobu 42 dnů (až 49 dnů) v kombinaci s léčbou ozařováním. Užití dávky přípravku Temozolomide Sandoz může být oddáleno nebo přerušeno v závislosti na Vašem krevním obraze a na tom, jak tento přípravek v souběžné fázi léčby snášíte.

Jakmile bude léčba ozařováním dokončena, přerušíte léčbu na 4 týdny. To Vašemu tělu umožní, aby se zotavilo.

Potom zahájíte monoterapeutickou fázi léčby.

V průběhu monoterapeutické fáze léčby se dávka a způsob užívání přípravku Temozolomide Sandoz budou lišit. Lékař stanoví Vaši přesnou dávku. Léčebných období (cyklů) může být až 6. Každé trvá 28 dnů. Vaši novou dávku přípravku Temozolomide Sandoz samotného budete užívat jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů („dávkovací dny“) každého cyklu. První dávka bude 150 mg/m². Poté dalších 23 dnů nebudete přípravek Temozolomide Sandoz užívat. To je dohromady 28 dnů léčebného cyklu.

Po 28. dni začne další cyklus. Budete opět užívat přípravek Temozolomide Sandoz jedenkrát denně po dobu 5 dnů následovaných 23 dny bez přípravku Temozolomide Sandoz. Dávka přípravku Temozolomide Sandoz se může upravit, její podání oddálit nebo přerušit v závislosti na Vašem krevním obraze a na tom, jak léčivý přípravek v průběhu každého léčebného cyklu snášíte.

Pacienti s nádory, které se objevily znovu nebo se zhoršily (maligní gliom, jako například multiformní glioblastom nebo anaplastický astrocytom), užívající pouze Temozolomide Sandoz

Léčebný cyklus s přípravkem Temozolomide Sandoz trvá 28 dnů.

Budete užívat pouze přípravek Temozolomide Sandoz jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů. Tato denní dávka závisí na tom, zda jste předtím užíval(a) chemoterapii.

Jestliže jste předtím nebyl(a) léčen(a) chemoterapií, Vaše první dávka přípravku Temozolomide Sandoz bude 200 mg/m² jedenkrát denně prvních 5 dnů. Jestliže jste byl(a) předtím léčen(a) chemoterapií, Vaše první dávka přípravku Temozolomide Sandoz bude 150 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů.

Poté nebudete dalších 23 dnů přípravek Temozolomide Sandoz užívat. To je dohromady 28 dní léčebného cyklu.

Po 28. dni začne další cyklus. Budete opět užívat přípravek Temozolomide Sandoz jedenkrát denně po dobu 5 dnů, s následujícími 23 dny bez přípravku Temozolomide Sandoz.

Před každým novým léčebným cyklem Vám bude vyšetřena krev, aby se zjistilo, zda nemá být dávka přípravku Temozolomide Sandoz upravena. Podle výsledků krevních zkoušek může Váš lékař pro následující cyklus Vaši dávku upravit.

Jak se přípravek Temozolomide Sandoz užívá

Užívejte předepsanou dávku přípravku Temozolomide Sandoz jedenkrát denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

Tobolky užívejte nalačno, například nejméně jednu hodinu před plánovanou snídaní. Tobolku (tobolky) polkněte celou (celé) a zapijte sklenicí vody. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte. Pokud je

tobolka poškozená, zabraňte kontaktu prášku s kůží, očima nebo nosem. Pokud se Vám omylem nějaký dostane do očí nebo nosu, opláchněte oblast vodou.

Podle Vaší předepsané dávky můžete užívat více než jednu tobolku najednou, případně tobolky s různými silami (obsah léčivé látky v mg). Barva víčka tobolky je odlišná pro každou sílu (viz tabulka níže).

| Síla | Barva víčka tobolky |
|---|---------------------|
| Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky | zelená |
| Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky | žlutá |
| Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky | růžová |
| Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky | modrá |
| Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky | kaštanová |
| Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky | bílá |

Měl(a) byste se ubezpečit, že plně rozumíte a pamatujete si následující:

- kolik tobolek potřebujete každý dávkovací den užívat. Požádejte svého lékaře či lékárníka, aby Vám rozepsal počet tobolek (včetně barvy).
- které dny jsou Vaše dávkovací dny.

Při zahájení nového cyklu si vždy o dávkování promluvte s lékařem, protože někdy může být jiné než v minulém cyklu.

Vždy užívejte Temozolomide Sandoz přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Chyba při užívání tohoto přípravku může mít závažné důsledky pro Vaše zdraví.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Temozolomide Sandoz, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete vyšší než doporučenou dávku přípravku Temozolomide Sandoz, okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Temozolomide Sandoz

Užijte zapomenutou dávku co nejdříve tentýž den. Pokud jste zmeškal(a) celý den, porad'te se se svým lékařem. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, pokud Vám to lékař neurčí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Neprodleně kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- závažná alergická (hypersenzitivní) reakce (kopřivka, sípání nebo jiné dýchací potíže),
- nekontrolované krvácení,
- záchvaty (křeče),
- horečka,
- zimnice,
- silná neustupující bolest hlavy.

Podávání přípravku Temozolomide Sandoz může způsobit snížení počtu některých typů krvinek. To může vést ke vzniku podlitin nebo ke krvácení, anemii (nedostatek červených krvinek), horečce a snížené odolnosti vůči infekcím. Snížení počtu krvinek je obvykle krátkodobé. V některých případech ale může být dlouhodobější a může vést k velmi těžké formě anaemie (aplastická anemie). Lékař bude pravidelně kontrolovat Vaši krev, aby se zjistily jakékoli změny, a rozhodne o tom, zda je nutná specifická léčba. V některých případech může být nutné snížit dávky přípravku Temozolomide Sandoz nebo ukončit jeho podávání.

Níže je uveden seznam dalších hlášených nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- ztráta chuti k jídlu, obtížné vyjadřování, bolest hlavy
- zvracení, nevolnost, průjem, zácpa
- vyrážka, vypadávání vlasů
- vyčerpanost

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- infekce, infekce v ústech, infekce rány
- snížení počtu krvinek (neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie)
- alergická reakce
- zvýšení hladiny cukru v krvi
- zapomětivost, deprese, úzkost, zmatenost, neschopnost usnout nebo spát
- potíže s koordinací a rovnováhou
- problémy se soustředěním, změna duševního stavu nebo bdělosti, zapomnětlivost
- závrať, poruchy vnímání, mravenčení, třes, neobvyklá chuť
- částečná ztráta zraku, halucinace, dvojité vidění, suché oči nebo bolest očí
- hluchota, zvonění v uších, bolest ucha
- krevní sraženina v plíci nebo nohách, vysoký krevní tlak
- pneumonie, dušnost, bronchitida, kašel, zánět dutin
- bolest žaludku nebo břicha, podrážděný žaludek/pálení žáhy, potíže s polykáním
- suchá kůže, svědění
- poškození svalu, svalová slabost, bolest a pobolívání svalu
- bolestivé klouby, bolesti zad
- časté močení, potíže s udržením moči
- horečka, příznaky podobné chřipce, bolest, pocit nepohody, nachlazení nebo chřipka
- zadržování tekutin, otok nohou
- zvýšení hladin jaterních enzymů
- snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
- poškození ozářením

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- infekce mozku (herpetická meningoencefalitida) včetně fatálních případů

- nové nebo reaktivované infekce cytomegalovirem
- reaktivovaný virus infekce hepatitidy B
- sekundární rakovina včetně leukemie
- snížení počtu krevních buněk (pancytopenie, anemie, leukopenie)
- červené skvrny pod kůží
- diabetes insipidus (příznaky zahrnují nadměrné močení a pocit žízně), nízká hladina draslíku v krvi
- změny nálad, halucinace
- částečné ochrnutí, změna čichu
- potíže se sluchem, zánět středního ucha
- palpitace (cítíte bušení srdce), návaly
- vzedmutý žaludek, potíže s kontrolou vyprazdňování střev, hemoroidy, sucho v ústech
- hepatitida a poškození jater (včetně fatálních selhání jater), cholestáza, zvýšení hladin bilirubinu
- puchýřky na těle nebo v ústech, odlupování kůže, kožní výsev, bolestivé zčervenání kůže, silná vyrážka s otokem kůže (včetně dlaní a chodidel)
- zvýšená citlivost na sluneční záření, urtikárie (kopřivka), zvýšené pocení, změna barvy kůže
- potíže vymočít se
- poševní krvácení, podráždění pochvy, vynechání menstruace nebo silná menstruační krvácení, bolest prsou, sexuální impotence
- třesavka, otok obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Temozolomide Sandoz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti smrtelné.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za „použitelné do“/„EXP““. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lahvička

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Sáček

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Pokud zjistíte změny ve vzhledu tobolek, oznamte to lékárníkovi.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod **nebo domácího odpadu**. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Temozolomide Sandoz obsahuje

- Léčivou látkou je temozolomidum.

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 5 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 20 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 100 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 140 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 180 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky
Jedna tobolka obsahuje 250 mg temozolomidu.

- Pomocnými látkami jsou:

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky
- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky
- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky
- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky
- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý

(E 172), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky

- *obsah tobolky*: laktóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina vinná, kyselina stearová.
- *obal tobolky*: želatina, oxid titaničitý (E 171), čištěná voda.
- *inkoustový potisk*: šelak, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Jak Temozolomide Sandoz vypadá a co obsahuje toto balení

Lahvička

Tvrdé tobolky jsou dodávány v lahvičkách z hnědého skla (třída 3) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička obsahuje 5 nebo 20 tobolek. Lahvičky dále obsahují sáček s vysoušedlem. Sáček s vysoušedlem ponechejte v lahvičce. Nepolykejte jej.

Sáček

Každá tvrdá tobolka je jednotlivě zatavena v sáčku. Jedna krabička obsahuje 5 nebo 20 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **zeleným víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “5”.

Tobolka měří na délku přibližně 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **žlutým víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “20”.

Tobolka měří na délku přibližně 11,4 mm.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **růžovým víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “100”.

Tobolka měří na délku přibližně 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **průhledným modrým víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “140”.

Tobolka měří na délku přibližně 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **kaštanovým víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “180”.

Tobolka měří na délku přibližně 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky s bílým tělem, **bílým víčkem**, potištěné černým inkoustem. Na víčku je vytištěna zkratka „TMZ“ a na těle tobolky je vytištěno číslo “250”.

Tobolka měří na délku přibližně 21,4 mm.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Německo

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
ср. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) [A.E.B.E.](#)
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvia **filiāle**
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.