

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 87 mg laktoze.

### Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 72 mg laktoze i sunset yellow FCF (E110).

### Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 84 mg laktoze.

### Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 117 mg laktoze.

### Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg laktoze.

### Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 209 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

#### Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije zelene linije na kapici te zelenom oznakom „T 5 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 16 mm.

#### Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije narančaste linije na kapici te narančastom oznakom "T 20 mg" na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 18 mm.

#### Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije ružičaste linije na kapici te ružičastom oznakom " T 100 mg" na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 19,5 mm.

#### Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije plave linije na kapici te plavom oznakom "T 140 mg" na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

#### Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije crvene linije na kapici te crvenom oznakom "T 180 mg" na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

#### Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije crne linije na kapici i crnom oznakom "T 250 mg" na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Teva je indiciran za liječenje:

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

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

Mogu se primjenjivati antiemetici (vidjeti dio 4.4).

#### Doziranje

##### *Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom*

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

### Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 42 dana uz istodobnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o odgodi ili prekidu primjene TMZ-a prema kriterijima hematološke i nehematološke toksičnosti. Davanje TMZ-a može se nastaviti tijekom 42 dana faze istodobnog liječenja (do najviše 49 dana) ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:

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

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

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

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

### Faza monoterapije

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

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

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

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

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

b: TMZ se mora prekinuti:

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

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

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

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega*

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

#### *Stariji bolesnici*

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

### Način primjene

Temozolomid Teva tvrde kapsule moraju se uzimati natašte.

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

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

### 4.3 Kontraindikacije

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

Preosjetljivost na dakarbazin.

Teška mijelosupresija (vidjeti dio 4.4).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

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

#### Herpesni meningoencefalitis

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

#### Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*

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

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

#### HBV

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

## Hepatotoksičnost

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

## Zloćudne bolesti

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

## Primjena antiemetika

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

## Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multifornim glioblastomom

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

## Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

## Laboratorijski parametri

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

## Pedijatrijska populacija

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

## Stariji bolesnici (> 70 godina)

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

## Osobe ženskog spola

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

#### Osobe muškog spola

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

#### Pomoćna(e) tvar(i)

##### *Laktoza*

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

##### *Natrij*

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

##### *Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule*

##### *Sunset yellow FCF (E110)*

Pomoćna tvar sunset yellow FCF (E110) nalazi se u ovojnici kapsule i može uzrokovati alergijske reakcije.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

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

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima i kunićima koji su primali TMZ u dozi od  $150 \text{ mg/m}^2$  pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti



dio 5.3). Temozolomid Teva se ne smije davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene tijekom trudnoće, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnim rizikom za plod.

### Dojenje

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

### Žene u generativnoj dobi

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

### Plodnost muškaraca

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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

#### Tablični popis nuspojava

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

<i>Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom</i>	
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis <sup>a</sup> , oralna kandidijaza

<i>Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom</i>	
Manje često:	oportunističke infekcije (uključujući <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoniju), sepsa <sup>†</sup> , herpesni meningoencefalitis <sup>†</sup> , infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, virus hepatitisa B <sup>†</sup> , <i>Herpes simplex</i> , reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</b>	
Manje često:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarne zloćudne bolesti uključujući mijeloičnu leukemiju
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Manje često:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija <sup>†</sup> , pancitopenija, petehije
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Često:	alergijska reakcija
Manje često:	anafilaksija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često:	Cushingoidni izgled <sup>c</sup>
Manje često:	dijabetes insipidus
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hiperglikemija
Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija <sup>d</sup> , parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida <sup>e</sup> , ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često:	gluhoća <sup>f</sup> , vrtoglavica, tinitus, bol u uhu <sup>g</sup>
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	palpitacije
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava <sup>†</sup> , intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, bol u abdomenu <sup>h</sup> , dispepsija, disfagija
Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često:	zatajenje jetre <sup>†</sup> , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, ekfolijacija kože, reakcija fotoosjetljivosti, urtikarija, egzantem, dermatitis, pojačano znojenje, poremećaj pigmentacije
Nepoznato:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgiya, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraćne
Manje često:	dizurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama, impotencija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripu, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem <sup>i</sup>
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
<b>Pretrage</b>	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima <sup>j</sup> , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Često:	oštećenje zbog zračenja <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Uključuje faringitis, nazofaringealni faringitis, streptokokni faringitis

<sup>b</sup> Uključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

<sup>c</sup> Uključuje Cushingoidni izgled, Cushingov sindrom

<sup>d</sup> Uključuje neuropatiju, perifernu neuropatiju, polineuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju

<sup>e</sup> Uključuje poremećaj vida, poremećaj oka

<sup>f</sup> Uključuje gluhoću, obostranu gluhoću, neurosenzornu gluhoću, jednostranu gluhoću

<sup>g</sup> Uključuje bol u uhu, nelagodu u uhu

<sup>h</sup> Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu

<sup>i</sup> Uključuje periferni edem, periferno oticanje

<sup>j</sup> Uključuje povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

<sup>k</sup> Uključuje oštećenje zbog zračenja, oštećenje kože zbog zračenja

<sup>†</sup> Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

### Novodijagnosticirani multififormni glioblastom

#### Laboratorijski nalazi

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

## Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

### *Laboratorijski nalazi*

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

### *Spol*

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

### Pedijatrijska populacija

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m<sup>2</sup> (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od 5 dana liječenja (do 64 dana), pri čemu su prijavljene nuspojave obuhvaćale supresiju koštane srži, sa ili bez infekcije, koja je u nekim slučajevima bila teška i dugotrajna te završila smrću. U slučaju predoziranja potrebna je procjena hematološkog statusa. Po potrebi treba uvesti potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

## Mehanizam djelovanja

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

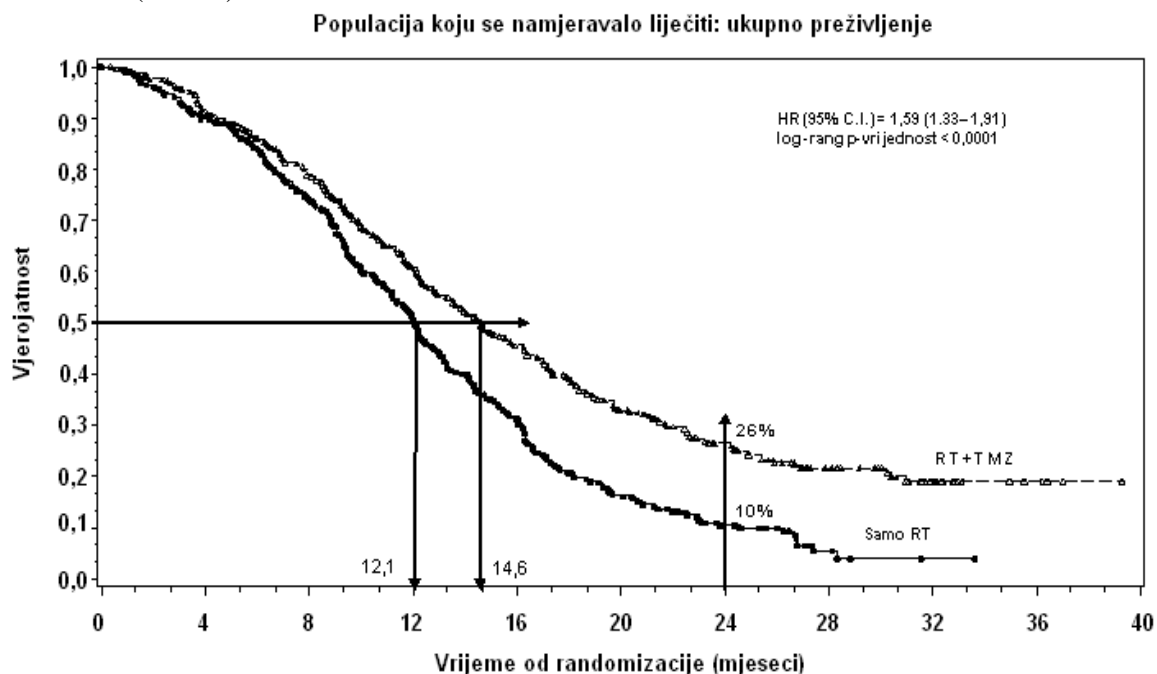
## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Novodijagnosticirani multififormni glioblastom

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

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

Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95% CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang p < 0,0001 u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26% naspram 10%). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multififormnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u usporedbi s primjenom samo RT-a (Slika 1).



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

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

### Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

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

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

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

### Recidivirajući anaplastični astrocitom

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

### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

TMZ se spontano hidrolizira pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivni spoj 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-amino-imidazol-4-karboxamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za

koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima gvanina O<sup>6</sup> i N<sup>7</sup>. U odnosu na AUC temozolomida izloženost MTIC-u iznosi ~2,4%, a izloženost AIC-u 23%. *In vivo* je t<sub>1/2</sub> MTIC-a bio sličan onomu temozolomida, odnosno 1,8 sati.

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

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

### Eliminacija

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

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

### Posebne populacije

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

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

TMZ je embriotoksična, teratogena i genotoksična alkilirajuća tvar. TMZ je toksičniji za štakore i pse nego za čovjeka, a klinička je doza vrlo blizu najniže letalne doze za štakore i pse. Čini se da su o dozi ovisna smanjenja broja leukocita i trombocita osjetljivi pokazatelji toksičnosti. U šestociklusnom istraživanju na štakorima opažene su razne vrste neoplazmi, uključujući karcinome dojke,



keratoakantom kože i adenom bazalnih stanica, dok u istraživanjima na psima nisu primijećeni nikakvi tumori niti preneoplastične promjene. Štakori se doimaju osobito osjetljivima na onkogene učinke TMZ-a, a prvi tumori se pojavljuju u roku od 3 mjeseca nakon početne doze. Ovaj period latencije vrlo je kratak čak i za alkilirajuću tvar.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

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

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanijev dioksid (E171)

#### Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule

##### Tinta za označavanje

šelak  
propilenglikol  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172).  
indigo carmine (E132) aluminium lake

#### Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule

##### Tinta za označavanje

šelak  
propilenglikol  
titanijev dioksid (E171)  
sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

#### Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule

##### Tinta za označavanje

šelak  
propilenglikol  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)

#### Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule

Tinta za označavanje

šelak  
propilenglikol  
indigo carmine (E132) aluminium lake

Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule

Tinta za označavanje:

šelak  
propilenglikol  
željezov oksid, crveni (E172)

Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule

Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
propilenglikol  
aluminijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od smeđeg stakla s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s navojem, opremljenim polietilenskom zaštitnom folijom, koja sadrži 5 ili 20 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

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

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

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/001-012

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. siječnja 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2014.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italija

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Poljska

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

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

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

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

U trenutku izdavanja odobrenja za ovaj lijek podnošenje PSUR-eva nije potrebno. Nositelj odobrenja će PSUR-eve podnositi ako je lijek uvršten u referentni popis datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.>

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

**Citotoksično**

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/001 5 kapsula  
EU/1/09/606/002 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu, sunset yellow FCF (E110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/003 5 kapsula  
EU/1/09/606/004 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

**Citotoksično.**

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/005 5 kapsula  
EU/1/09/606/006 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

**Citotoksično.**

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage..

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/007 5 kapsula  
EU/1/09/606/008 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 140 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

**Citotoksično.**

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/009 5 kapsula  
EU/1/09/606/010 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 180 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule  
temozolomid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

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

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

**Citotoksično.**

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju.  
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/09/606/011 5 kapsula  
EU/1/09/606/012 20 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Teva 250 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule  
temozolomid  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 tvrdih kapsula  
20 tvrdih kapsula

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule**  
**Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule**  
**Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule**  
**Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule**  
**Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule**  
**Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule**

temozolomid

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

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

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

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

### **1. Što je Temozolomid Teva i za što se koristi**

Temozolomid Teva sadrži lijek pod nazivom temozolomid. To je lijek protiv tumora.

Temozolomid Teva se koristi za liječenje određenih vrsta tumora mozga:

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

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temozolomid Teva**

#### **Nemojte uzimati Temozolomid Teva**

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

## **Upozorenja i mjere opreza**

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

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

## **Djeca i adolescenti**

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

## **Drugi lijekovi i Temozolomid Teva**

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

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

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

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

Morate prekinuti dojenje dok se liječite lijekom Temozolomid Teva.

## **Plodnost muškaraca**

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

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

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

### **Temozolomid Teva sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **Temozolomid Teva sadrži natrij**

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

### **Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule sadrži sunset yellow FCF (E110)**

Pomoćna tvar sunset yellow FCF (E110) se nalazi u ovojnici kapsule Temozolomid Teva 20 mg tvrdih kapsula i može uzrokovati alergijske reakcije.

## **3. Kako uzimati Temozolomid Teva**

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

### Doza i trajanje liječenja

Vaš liječnik će izračunati dozu lijeka Temozolomid Teva primjerenu za Vas. Ona ovisi o Vašoj veličini (visini i težini) te o tome je li se tumor ponovno pojavio i jeste li ranije već primali kemoterapiju.

Liječnik Vam može dati i neke druge lijekove (antiemetike) koje ćete uzimati prije i/ili nakon što uzmete Temozolomid Teva radi izbjegavanja ili kontrole mučnine i povraćanja.

### Bolesnici s novodijagnosticiranim multififormnim glioblastomom:

Ako ste novodijagnosticirani bolesnik, liječenje će se odvijati u dvije faze:

- prvo liječenje zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja)
- zatim liječenje samo lijekom Temozolomid Teva (faza monoterapije).

U fazi istodobnog liječenja liječnik će započeti primjenu lijeka Temozolomid Teva u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> (uobičajena doza). Tu ćete dozu uzimati svakodnevno tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) u kombinaciji sa zračenjem. Uzimanje lijeka Temozolomid Teva može se odgoditi ili prekinuti ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek tijekom faze istodobnog liječenja.

Nakon završetka terapije zračenjem, prekinut ćete liječenje na 4 tjedna. Tako će se Vaše tijelo moći oporaviti.

Potom ćete započeti fazu monoterapije.

Doza i način uzimanja lijeka Temozolomid Teva u fazi monoterapije razlikovat će se od prethodne faze. Liječnik će izračunati točnu dozu lijeka koja Vam je potrebna. Liječenje se može odvijati u ukupno 6 terapijskih razdoblja (ciklusa). Svaki ciklus traje 28 dana. Uzimat ćete novu dozu lijeka Temozolomid Teva jedanput na dan prvih 5 dana svakog ciklusa ("dani doziranja"). Prva doza iznositi će 150 mg/m<sup>2</sup>. Zatim slijede 23 dana bez uzimanja lijeka Temozolomid Teva, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

Nakon 28. dana započinje sljedeći ciklus. Ponovno ćete uzimati Temozolomid Teva jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez lijeka Temozolomid Teva. Ovisno o broju Vaših krvnih stanica i o tome kako podnosite lijek u svakom terapijskom ciklusu, može se prilagoditi doza lijeka Temozolomid Teva, odnosno odgoditi ili prekinuti uzimanje lijeka.

### Bolesnici s tumorom koji se ponovno pojavio ili pogoršao (malignim gliomom, poput multififormnog glioblastoma ili anaplastičnog astrocitoma) koji uzimaju samo Temozolomid Teva:

Ciklus liječenja lijekom Temozolomid Teva traje 28 dana.

Uzimat ćete samo Temozolomid Teva jedanput na dan prvih 5 dana. Ova dnevna doza ovisi o tome jeste li ranije već primali kemoterapiju.

Ako niste prethodno liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temozolomid Teva bit će 200 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan tijekom prvih 5 dana. Ako ste ranije već liječeni kemoterapijom, prva doza lijeka Temozolomid Teva bit će 150 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan tijekom prvih 5 dana. Zatim slijede 23 dana bez uzimanja lijeka Temozolomid Teva, što čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

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

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

### Kako uzimati Temozolomid Teva

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

Kapsule uzmite na prazan želudac; primjerice, najmanje sat vremena prije nego što planirate doručkovati. Kapsule progutajte cijele, s čašom vode. Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt praška s kožom, očima ili nosom. Ako prah slučajno dospje u oči ili nos, isperite ih vodom.

Ovisno o dozi koju Vam je liječnik propisao, možda ćete morati uzimati više od jedne kapsule, koje su različite jačine (sadrže različitu količinu djelatne tvari u miligramima). Svaka jačina kapsule ima kapicu druge boje (vidjeti tablicu u nastavku).

Jačina	Boja/oznaka
Temozolomid Teva 5 mg	dvije zelene linije na kapici i zelena oznaka "T 5 mg" na tijelu kapsule
Temozolomid Teva 20 mg	dvije narančaste linije na kapici i narančasta oznaka "T 20 mg" na tijelu kapsule
Temozolomid Teva 100 mg	dvije ružičaste linije na kapici i ružičasta oznaka "T 100 mg" na tijelu kapsule
Temozolomid Teva 140 mg	dvije plave linije na kapici i plava oznaka "T 140 mg" na tijelu kapsule
Temozolomid Teva 180 mg	dvije crvene linije na kapici i crvena oznaka "T 180 mg" na tijelu kapsule
Temozolomid Teva 250 mg	dvije crne linije na kapici i crna oznaka "T 250 mg" na tijelu kapsule

Budite sigurni da ste u potpunosti razumjeli i zapamtili sljedeće:

- koliko kapsula morate uzeti svakoga dana. Zamolite liječnika ili ljekarnika da Vam to zapiše (uključujući boju).
- koji dani su Vaši dani za uzimanje lijeka.

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

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

### **Ako uzmete više Temozolomid Teva kapsula nego što ste trebali**

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

#### **Ako ste zaboravili uzeti Temozolomid Teva**

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

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

#### **4. Moguće nuspojave**

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

##### **Odmah se obratite liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:**

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

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

U nastavku su navedene ostale prijavljene nuspojave:

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

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

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

- infekcije, infekcije usne šupljine
- smanjen broj krvnih stanica (neutropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- alergijska reakcija
- povišena razina šećera u krvi
- poremećaj pamćenja, depresija, tjeskoba, smetenost, nemogućnost bolesnika da zaspi ili spava
- poremećaj koordinacije i ravnoteže
- poteškoće s koncentracijom, promjena psihičkog stanja ili pozornosti, zaboravljivost
- omaglica, poremećaj osjeta, trnci, drhtavica, promjene osjeta okusa
- djelomičan gubitak vida, poremećaj vida, dvoslike, bolne oči
- gluhoća, zvonjava u ušima, bol u uhu
- krvni ugrušak u plućima ili nogama, visok krvni tlak
- upala pluća, nedostatak zraka, bronhitis, kašalj, upala sinusa
- bol u želucu ili trbuhu, nadražen želudac/žgaravica, otežano gutanje
- suha koža, svrbež
- oštećenje mišića, mišićna slabost, bolovi u mišićima

- bolni zglobovi, bol u leđima
- učestalo mokrenje, poteškoće sa zadržavanjem mokraće
- vrućica, simptomi nalik gripu, bol, loše osjećanje, prehlada ili gripa
- zadržavanje tekućine, otečene noge
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
- oštećenje zbog zračenja

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

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

**Prijavljivanje nuspojava**

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

**5. Kako čuvati Temozolomid Teva**

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.



Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Obavijestite svog ljekarnika ako primijetite bilo kakvu promjenu izgleda kapsula.

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

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Temozolomid Teva sadrži

Djelatna tvar je temozolomid.

*Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

*Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

*Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

*Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

*Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

*Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule:* jedna kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Drugi sastojci su:

#### Sadržaj kapsule:

laktoza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat, vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina (pogledajte dio 2 "Temozolomid Teva sadrži laktozu").

#### Ovojnica kapsule:

*Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, indigo carmine (E132) aluminium lake, žuti željezov oksid (E172).

*Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

*Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) šelak, propilenglikol i žuti željezov oksid (E172).

*Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, indigo carmine (E132) aluminium lake.

*Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, crveni željezov oksid (E172).

*Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule: (uključujući tintu za označavanje):* želatina, titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, crni željezov oksid (E172).

### Kako Temozolomid Teva izgleda i sadržaj pakiranja

*Temozolomid Teva 5 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije zelene linije na kapici te zelenom oznakom „T 5 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 16 mm.

*Temozolomid Teva 20 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije narančaste linije na kapici te narančastom oznakom „T 20 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 18 mm.

*Temozolomid Teva 100 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije ružičaste linije na kapici te ružičastom oznakom „T 100 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 19,5 mm.

*Temozolomid Teva 140 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije plave linije na kapici te plavom oznakom „T 140 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

*Temozolomid Teva 180 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije crvene linije na kapici te crvenom oznakom „T 180 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

*Temozolomid Teva 250 mg tvrde kapsule* imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvije crne linije na kapici te crnom oznakom „T 250 mg“ na tijelu kapsule. Svaka je kapsula duljine od oko 22 mm.

Tvrde kapsule dostupne su u smeđim staklenim bočicama koje sadrže 5 ili 20 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**Proizvođač**

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italija

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Poljska

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

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