

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly  
Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly  
Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly  
Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly  
Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly  
Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 87 mg laktózy.

### Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 72 mg laktózy a oranžovú žlt' FCF (E110).

### Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 84 mg laktózy.

### Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 117 mg laktózy.

### Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg laktózy.

### Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 209 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

#### Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju nepriehľadne biele telo a vrchnáčik s dvoma zelenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené zeleným atramentom „T 5 mg“. Každá kapsula je približne 16 mm dlhá.

#### Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju nepriehľadne biele telo a vrchnáčik s dvoma oranžovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené oranžovým atramentom „T 20 mg“. Každá kapsula je približne 18 mm dlhá.

#### Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju nepriehľadne biele telo a vrchnáčik s dvoma ružovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené ružovým atramentom „T 100 mg“. Každá kapsula je približne 19,5 mm dlhá.

#### Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo a vrchnáčik s dvoma modrými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené modrým atramentom „T 140 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

#### Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju nepriehľadne biele telo a vrchnáčik s dvoma červenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené červeným atramentom „T 180 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

#### Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju nepriehľadne biele telo a vrchnáčik s dvoma čiernymi pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené čiernym atramentom „T 250 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Teva je indikovaný na liečbu:

- dospelých pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom súbežne s rádioterapiou (RT) a následne ako monoterapia
- detí od troch rokov, dospievajúcich a dospelých pacientov s malígnym gliómom, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm, u ktorých došlo po štandardnej terapii k recidíve alebo progresii ochorenia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Teva majú predpisovať iba lekári skúsení v onkologickej liečbe nádorov mozgu.

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

##### *Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom*

Temozolomide Teva sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza) nasledovanou až do 6 cyklov monoterapie temozolomidom (TMZ) (fáza monoterapie).

### Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/ m<sup>2</sup> denne po dobu 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Dávku sa neodporúča znižovať, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, na základe kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ možno pokračovať po dobu 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count – ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$
- celkové kritériá toxicity (Common Toxicity Criteria – CTC) nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

Počas liečby sa má týždenne vyšetřovať úplný krvný obraz. Podávanie TMZ sa má v priebehu súbežnej fázy dočasne prerušiť alebo trvalo ukončiť podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity, ako je uvedené v Tabuľke 1.

<i>Tabuľka 1. Prerušenie alebo ukončenie podávania TMZ počas súbežnej rádioterapie a terapie TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ <sup>a</sup>	Ukončenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Počet trombocytov	$\geq 10$ a $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

a: Súbežná liečba s TMZ môže pokračovať, keď sú splnené všetky nasledovné podmienky: absolútny počet neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

### Fáza monoterapie

Štyri týždne po ukončení súbežnej fázy TMZ + RT sa TMZ podáva až do 6 cyklov ako monoterapia. Dávka v 1. cykle (monoterapie) je 150 mg/ m<sup>2</sup> raz denne počas 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby. Na začiatku 2. cyklu sa dávka zvýši na 200 mg/m<sup>2</sup>, ak CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania) za 1. cyklus je  $\leq 2$ . stupeň, absolútny počet neutrofilov (ANC) je  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov je  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ak sa v 2. cykle dávka nezvýšila, nemá sa zvyšovať ani v nasledujúcich cykloch. Ak sa dávka už raz zvýšila, zostáva 200 mg/ m<sup>2</sup> denne počas prvých 5 dní v každom nasledujúcom cykle, s výnimkou objavenia sa toxicity. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie sa má riadiť podľa Tabuliek 2 a 3.

Počas liečby, sa má 22. deň (21 dní od prvej dávky TMZ) vyšetřiť úplný krvný obraz. Dávkovanie sa má znížiť alebo podávanie prerušiť podľa Tabuľky 3.

<i>Tabuľka 2. Stupne dávkovania TMZ pri liečbe monoterapiou</i>		
Stupeň dávkovania	Dávka TMZ (mg/m <sup>2</sup> /deň)	Poznámky
-1	100	Zníženie kvôli predchádzajúcej toxicite
0	150	Dávka počas 1. cyklu
1	200	Dávka počas 2.-6. cyklu, ak sa neobjavila toxicita

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok alebo prerušovanie liečby TMZ počas liečby monoterapiou</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania <sup>a</sup>	Ukončenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b

CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 3.stupňa	CTC 4 <sup>b</sup> .stupňa
--------------------------------------------------------------------------	--------------	----------------------------

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: Liečba TMZ sa má prerušiť ak:

- pri stupni dávkovania -1 (100 mg/ m<sup>2</sup>) stále pretrváva neakceptovateľná toxicita
- sa po znížení dávky objaví rovnaká nehematologická toxicita 3. stupňa (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 3 rokov alebo starší s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom:

Liečebný cyklus trvá 28 dní. Pacientom, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou, sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/ m<sup>2</sup> raz denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje prerušenie liečby na 23 dní (spolu 28 dní). U pacientov, ktorí predtým boli liečení chemoterapiou, je úvodná dávka 150 mg/ m<sup>2</sup> raz denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/ m<sup>2</sup> raz denne počas 5 dní, ak sa neobjaví hematologická toxicita (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

*Pediatrická populácia*

U trojročných alebo starších pacientov sa TMZ používa iba pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozri časti 4.4 a 5.1). Bezpečnosť a účinnosť TMZ u detí mladších ako 3 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Pacienti s poškodením funkcie pečene alebo obličiek*

Farmakokinetika TMZ bola u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene porovnateľná. Nie sú dostupné údaje o podávaní TMZ pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (trieda C podľa Childovej klasifikácie) alebo s poškodením funkcie obličiek. Vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti TMZ nie je pravdepodobné, že by sa u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene alebo akýmkoľvek stupňom poškodenia funkcie obličiek vyžadovali redukcie dávky. Ak sa však TMZ podáva týmto pacientom, má sa im venovať zvýšená pozornosť.

*Starší pacienti*

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov, klírens TMZ nie je ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá, že majú zvýšené riziko neutropénie a trombocytopénie (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Teva tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť pohárom vody. Nesmú sa otvárať alebo hrýzť (žuť).

Keď vracanie nastúpi po podaní dávky, v ten istý deň sa už nemá podať druhá dávka.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Oportúnne infekcie a reaktivácie infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportúnne infekcie (ako je pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako sú HBV, CMV) (pozri časť 4.8).

### Herpetická meningoencefalitída

V prípadoch po uvedení lieku na trh sa herpetická meningoencefalitída (vrátane smrteľných prípadov) pozorovala u pacientov dostávajúcich TMZ v kombinácii s rádioterapiou vrátane prípadov súbežného podávania steroidov.

### Pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

Ukázalo sa, že pacienti, ktorí v pilotnej štúdii dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42- dňového dávkovania, boli zvlášť ohrození vývojom pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia – PCP). Z tohto dôvodu sa u všetkých pacientov, ktorí dostávajú súbežne TMZ a RT počas 42- dňovej schémy (s maximom 49 dní), vyžaduje profylaxia proti PCP, a to bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa objaví lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň  $\leq 1$ .

Pri podávaní TMZ počas dlhšej dávkovacej schémy môže byť výskyt PCP vyšší. Avšak, všetci pacienti, ktorí dostávajú TMZ, najmä pacienti, ktorí dostávajú steroidy, musia byť starostlivo sledovaní, či sa u nich nevyvinie PCP, bez ohľadu na schému. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

### HBV

Hlásila sa hepatitída vyvolaná reaktiváciou vírusu hepatitídy B (HBV), v niektorých prípadoch končiaca smrťou. Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou hepatitídy B (vrátane tých s aktívnym ochorením) má byť pred začatím konzultovaná s hepatológmi. Počas liečby majú byť pacienti sledovaní a primerane liečení.

### Hepatotoxicita

U pacientov liečených TMZ sa hlásilo poškodenie pečene vrátane smrteľného zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby sa má vykonať vyšetrenie východiskového stavu funkcie pečene. V prípade abnormálnych výsledkov majú lekári pred začiatkom liečby temozolomidom zhodnotiť prínos a riziko vrátane možnosti smrteľného zlyhania pečene. U pacientov liečených 42-dňovým liečebným cyklom sa majú vyšetrenia funkcie pečene zopakovať v polovici tohto cyklu. U všetkých pacientov sa vyšetrenia funkcie pečene majú zopakovať po každom liečebnom cykle. U pacientov s výraznými abnormalitami funkcie pečene majú lekári zhodnotiť prínos/riziko pokračovania v liečbe. Toxické účinky na pečeň sa môžu objaviť po niekoľkých týždňoch alebo dlhšom období po poslednej liečbe temozolomidom.

### Malignity

Veľmi zriedkavo sa hlásili aj prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít vrátane myeloidnej leukémie (pozri časť 4.8).

### Antiemetická liečba

S používaním TMZ sa veľmi často spájajú nauzea a vracanie. Antiemetickú liečbu možno podávať pred alebo následne po podaní TMZ.

### Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multifórným glioblastómom

Antiemetická profylaxia sa odporúča pred úvodnou dávkou súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

### Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v predchádzajúcich liečebných cykloch trpeli závažným vracaním (3. alebo 4. stupňa), sa môže vyžadovať antiemetická liečba.

### Laboratórne parametre

U pacientov liečených TMZ sa môže objaviť myelosupresia vrátane predĺženej pancytopenie, ktorá môže viesť k aplastickej anémii, ktorá v niektorých prípadoch viedla k fatálnemu koncu. Expozícia súbežne podávaným liekom spojeným s aplastickou anémiou vrátane karbamazepínu, fenytoínu a sulfametoxazolu/trimetoprimu v niektorých prípadoch komplikovala posúdenie. Pred zahájením liečby je potrebné, aby laboratórne parametre dosahovali nasledovné hodnoty: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Dvadsiaty druhý deň liečby (21 dní po prvej dávke) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a potom raz týždenne sa má vyšetriť úplný krvný obraz, až pokým ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $> 100 \times 10^9/l$ . Ak v priebehu ktoréhokoľvek cyklu poklesne ANC na  $< 1,0 \times 10^9/l$  alebo je počet trombocytov  $< 50 \times 10^9/l$ , dávka sa máv nasledujúcom cykle redukovať o jeden stupeň (pozri časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>. Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Pediatrická populácia

Nie sú klinické skúsenosti s používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky. Skúsenosti so staršími deťmi a dospievajúcimi sú veľmi obmedzené (pozri časti 4.2 a 5.1).

### Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa objavuje zvýšené riziko neutropénie a trombocytopenie v porovnaní s mladšími pacientami. Preto sa má starším pacientom venovať zvláštna starostlivosť, ak sa im podáva TMZ.

### Pacienti ženského pohlavia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na zabránenie gravidity kým užívajú TMZ a po dobu najmenej 6 mesiacov po dokončení liečby.

### Pacienti mužského pohlavia

Mužov, ktorí majú byť liečení TMZ treba poučiť, aby nespodili dieťa najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa ešte pred liečbou poradili o možnosti konzervácie spermií zmrazením (pozri časť 4.6).

### Pomocné látky

#### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

*Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly*

*Oranžová žlt' FCF (E110)*

Obal kapsuly obsahuje pomocnú látku oranžovú žlt' FCF (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

V samostatnej štúdií fázy I, podávanie TMZ s ranitidínom neovplyvnilo množstvo absorbovaného temozolomidu alebo expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol –karboxamidu (MTIC).

Podávanie TMZ s jedlom malo za následok pokles  $C_{max}$  o 33 % a pokles plochy pod krivkou (AUC) o 9 %.

Keďže nie je možné vylúčiť, že zmeny  $C_{max}$  sú klinicky signifikantné, Temozolomide Teva sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaniach II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondasetrónu, antagonistov H<sub>2</sub> receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou sa spája s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírnsu TMZ.

Nevykonalí sa štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizmu v pečeni a vykazuje nízku väzbu na bielkoviny, je jeho vplyv na farmakokinetiku iných liekov nepravdepodobný (pozri časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s ďalšími myelosupresívnymi látkami môže zvýšiť pravdepodobnosť myelosupresie.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú žiadne údaje u gravidných žien. V predklinických štúdiách na potkanoch a králikoch, ktoré dostávali 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sa dokázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozri časť 5.3). TMZ Teva sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

##### Laktácia

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do ľudského mlieka u ľudí; preto sa má dojčenie počas liečby TMZ prerušiť.

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na zabránenie gravidity kým užívajú TMZ a po dobu najmenej 6 mesiacov po dokončení liečby.

##### Plodnosť u mužov

TMZ môže mať genotoxické účinky. Preto majú muži, ktorí majú byť ním liečení, používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nespodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa ešte pred liečbou poradili o možnosti konzervácie spermy zmrazením, pretože existuje možnosť ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou TMZ.



#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TMZ má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje vzhľadom na únavu a somnolenciu (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

##### Skúsenosti z klinického skúšania

U pacientov liečených TMZ v klinických skúšaniach boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií sa hlásila často; frekvencia laboratórnych nálezov stupňa 3-4 je uvedená po tabuľke 4.

U pacientov s rekurentným alebo progredujúcim gliómom dosahovali nauzea (43 %) a vracanie (36 %) zvyčajne stupeň 1 alebo 2 (0-5 epizód vracania za 24 hodín) a buď spontánne ustúpili alebo boli ľahko zvládnuté štandardnou antiemetickou liečbou. Incidencia silnej nauzey a vracania bola 4 %.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a hlásené počas používania po uvedení TMZ na trh sú uvedené v tabuľke 4. Tieto reakcie sú uvedené v rámci tried orgánových systémov a frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ , až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ , až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Časté:	infekcie, <i>herpes zoster</i> , faryngitída <sup>a</sup> , orálna kandidóza
Menej časté:	oportúnne infekcie (vrátane PCP), sepsa <sup>†</sup> , herpetická meningoencefalitída <sup>†</sup> , infekcia CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktivácia infekcie, infekcia v rane, gastroenteritída <sup>b</sup>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov</b>	
Menej časté:	myelodysplastický syndróm (MDS), sekundárne malignity vrátane myeloidnej leukémie
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Časté:	febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia, lymfopénia, leukopénia, anémia
Menej časté:	dlhotrvajúca pancytopenia, aplastická anémia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechie
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Časté:	alergická reakcia
Menej časté:	anafylaxia
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Časté:	Cushingoidný stav <sup>c</sup>
Menej časté:	diabetes insipidus

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	anorexia
Časté	hyperglykémia
Menej časté:	hypokaliémia, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia <sup>d</sup> , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramídálna porucha, parosmia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, senzorická porucha, nezvyčajná koordinácia
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	hemianopia, rozmazané videnie, porucha zraku <sup>e</sup> , výpadok v zornom poli, diplopia, bolesť oka
Menej časté:	znížená zraková ostrosť, suché oči
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	hluchota <sup>f</sup> , vertigo, tinitus, bolesť ucha <sup>g</sup>
Menej časté:	porucha sluchu, zvýšená citlivosť na hluk, zápal stredného ucha
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté:	palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	krvácanie, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, hypertenzia
Menej časté:	mozgové krvácanie, sčervenenie, návaly tepla
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté:	pneumónia, dyspnoe, sinusitída, bronchitída, kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté:	zlyhanie dýchania <sup>†</sup> , intersticiálna pneumonitída/pneumonitída, pľúcna fibróza, nosová kongescia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	hnačka, zápcha, nauzea, vracanie

<i>Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom</i>	
Časté:	stomatitída, bolesť brucha <sup>h</sup> , dyspepsia, dysfágia
Menej časté:	abdominálna distenzia, inkontinencia stolice, gastrointestinálna porucha, hemoroidy, sucho v ústach
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	zlyhanie pečene <sup>†</sup> , poškodenie pečene, hepatitída, cholestáza, hyperbilirubinémia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté:	vyrážka, alopecia
Časté:	erytém, suchá koža, pruritus
Menej časté:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, angioedém, multiformný erytém, erythrodermia, exfoliácia kože, fotosenzitívna reakcia, urtikária, exantém, dermatitída, zvýšené potenie, nezvyčajná pigmentácia
Neznáme:	lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté:	myopatia, svalová slabosť, artralgia, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	zvýšená frekvencia močenia, inkontinencia moču
Menej časté:	dyzúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Menej časté:	krvácanie z pošvy, menorágia, amenorea, vaginitída, bolesť prsníka, impotencia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	únavu
Časté:	horúčka, príznaky podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, bolesť, edém, periférny edém <sup>i</sup>
Menej časté:	zhoršenie stavu, zimnica, opuch tváre, zmena farby jazyka, smäd, porucha zuba
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	zvýšenie pečenejých enzýmov <sup>j</sup> , zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
Časté:	radiačné poškodenie <sup>k</sup>

<sup>a</sup> vrátane faryngitídy, nazofaryngeálnej faryngitídy, streptokokovej faryngitídy

<sup>b</sup> vrátane gastroenteritídy, vírusovej gastroenteritídy

<sup>c</sup> vrátane Cushingoidného stavu, Cushingovho syndrómu

<sup>d</sup> vrátane neuropatie, periférnej neuropatie, polyneuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie

<sup>e</sup> vrátane poruchy zraku, poruchy oka

<sup>f</sup> vrátane hluchoty, bilaterálnej hluchoty, neurosenzorickej hluchoty, unilaterálnej hluchoty

#### *Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom*

<sup>g</sup> vrátane bolesti ucha, diskomfortu v uchu

<sup>h</sup> vrátane bolesti brucha, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, abdominálneho diskomfortu

<sup>i</sup> vrátane periférneho edému, periférneho opuchu

<sup>j</sup> vrátane zvýšených výsledkov vyšetrenia činnosti pečene, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny pečeneových enzýmov

<sup>k</sup> vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

<sup>†</sup> vrátane prípadov so smrteľnými následkami

#### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

##### *Laboratórne výsledky*

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopenia), známa ako dávka limitujúca toxicita pre väčšinu cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa skombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti z oboch fáz liečby, súbežnej aj monoterapie, pozorovali sa abnormality neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí, u 8 % pacientov. Abnormality trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí, sa pozorovali u 14 % pacientov, ktorí dostávali TMZ.

#### Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

##### *Laboratórne výsledky*

Trombocytopenia a neutropénia 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených na malígny glióm. Toto viedlo k hospitalizácii v 8 % a/alebo k prerušeniu liečby TMZ v 4 %. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie nastalo rýchle, zvyčajne behom 1-2 týždňov. Výskyt kumulatívnej myelosupresie sa nepozoroval. Prítomnosť trombocytopenie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukopénie môže zvýšiť riziko infekcie.

##### *Pohlavie*

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu (NADIR) neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu krvných doštičiek u 110 žien a 174 mužov. V prvom cykle liečby bol u žien v porovnaní s mužmi vyšší výskyt neutropénie 4. stupňa (ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l), 12 % vs. 5 %, a trombocytopenie 4. stupňa (< 20 x 10<sup>9</sup>/l), 9 % vs. 3 %. V súbore informácií od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby objavila neutropénia 4. stupňa u 8 % žien v porovnaní so 4 % mužov. V štúdií s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby objavila neutropénia 4. stupňa u 3 % žien v porovnaní s 0 % mužov a trombocytopenia 4. stupňa u 1 % žien v porovnaní s 0 % mužov.

#### Pediatrická populácia

Perorálny TMZ sa skúmal u pediatrických pacientov (vo veku 3-18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo s rekurentným astrocytómom vysokého stupňa v dávkovacom režime podávanom denne počas 5 dní každých 28 dní. Hoci sú údaje obmedzené, očakáva sa, že znášanlivosť u detí bude rovnaká ako u dospelých. Bezpečnosť TMZ u detí mladších ako 3 roky sa nestanovila.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

U pacientov sa klinicky hodnotili dávky 500, 750, 1 000 a 1 250 mg/m<sup>2</sup> (celková dávka na cyklus počas 5 dní). Toxicita limitujúca dávku bola hematologická a táto sa hlásila pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že bude závažnejšia pri vyšších dávkach. Jeden pacient sa predávkoval užitím dávky 10 000 mg (celková dávka v jednom cykle počas 5 dní). Nežiaduce reakcie hlásené pri tomto predávkovaní boli pancytopénia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú záznamy o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku po dobu viac ako 5 dní liečby (až do 64 dní), pričom hlásené nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene s infekciou alebo bez nej, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a pretrvávali dlhšiu dobu a skončili sa smrťou. V prípade predávkovania je potrebné hematologické vyšetrenie. V prípade potreby sa majú vykonať podporné opatrenia.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - iné alkylačné látky, ATC kód: L01A X03

##### Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid MTIC. Predpokladá sa, že cytotoxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia na pozícii O<sup>6</sup> guanínu, spolu s ďalšou alkyláciou na pozícii N<sup>7</sup>. Cytotoxické lézie, ktoré sa rozvinú následne, pravdepodobne zapríčiňujú aberantná oprava metylovaného aduktu.

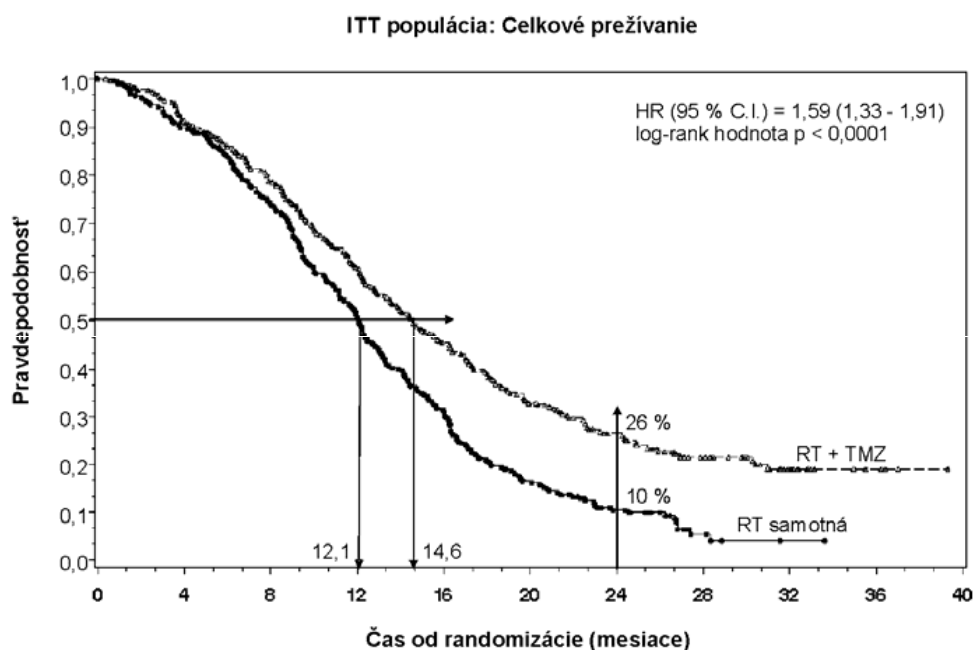
##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 pacientov bolo randomizovaných tak, aby dostávali buď TMZ + RT (n=287), alebo RT samotnú (n=286). Pacienti v ramene TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/ m<sup>2</sup>) raz denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, po dobu 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 1. – 5. deň počas každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6. cyklov a začínalo sa s ňou 4 týždne po ukončení RT. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali len RT. Počas RT a aj kombinovanej liečby TMZ sa vyžadovala profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ sa podával ako záchranná terapia vo fáze sledovania po liečbe 161 pacientom z 282 (57 %) z ramena so samotnou RT a 62 pacientom z 277 (22 %) z ramena TMZ + RT.

Pomer rizika (Hazard ratio - HR) celkového prežívania bol 1,59 (95 % CI pre HR = 1,33-1,91) s logrank p < 0,0001 v prospech ramena s TMZ. Odhadovaná pravdepodobnosť prežívania 2 alebo viac rokov (26 % vs. 10 %) bola vyššia v ramene RT + TMZ. Súbežné pridanie TMZ k RT, s následnou monoterapiou TMZ, pri liečbe pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania (Overall Survival – OS) v porovnaní so samotnou RT (Obrázok 1).



Obrázok 1 Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania (Intent to Treat – populácia, v ktorej bola liečba zamýšľaná)

Výsledky zo skúšania neboli konzistentné v podskupine pacientov so slabým výkonnostným stavom (WHO PS = 2, n=70), v ktorej bolo celkové prežívanie a čas do progresie podobné v oboch ramenách. Nezdá sa však, že by v tejto skupine pacientov boli prítomné neprijateľné riziká.

#### Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofského skóre [Karnofsky performance status – KPS]  $\geq 70$ ), progredujúcom alebo recidivujúcom po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaniach s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (predtým dostávalo chemoterapiu 29 %) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ vs prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (pred liečbou dostávalo chemoterapiu na báze nitrózhourey 67 % pacientov). Primárnym cieľom oboch skúšaní bolo stanoviť prežívanie bez progresie nádoru (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS v 6. mesiaci 19 %, medián prežívania bez progresie nádoru bol 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Časť objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo 6-mesačné PFS signifikantne dlhšie u TMZ než u prokarbazínu (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát  $p=0,008$ ) s mediánom PFS 2,89 mesiacov pre TMZ a 1,88 mesiacov pre prokarbazín (log rank  $p=0,0063$ ). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiaca a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log rank  $p=0,33$ ). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát  $p = 0,019$ ). U pacientov s predchádzajúcou chemoterapiou bol zaznamenaný prínos u tých, ktorých KPS bolo  $\geq 80$ .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, takisto ako údaje o čase do zhoršenia celkového stavu (pokles na KPS na  $< 70$  alebo pokles o najmenej 30 bodov). Mediány časov do progresie nádoru podľa týchto cieľov boli u TMZ dlhšie v rozsahu 0,7 až 2,1 mesiaca než u prokarbazínu (log rank  $p = < 0,01-0,03$ ).

## Rekurentný anaplastický astrocytóm

V multicentrickom, prospektívnom klinickom skúšaní II. fázy, v ktorom sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť liečby perorálnym TMZ u pacientov s anaplastickým astrocytómom pri prvom relapse, bolo 6-mesačné PFS 46 %. Medián PFS bol 5,4 mesiaca. Medián celkového prežívania bol 14,6 mesiacov. V populácii pacientov, u ktorých bola liečba zamýšľaná (ITT)  $n=162$ , bola, podľa zhodnotenia centrálnym recenzentom, časť odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu a 43 parciálnu). Stabilné ochorenie sa hlásili u 43 pacientov. 6-mesačné prežívanie bez príhody bolo v ITT populácii 44 % s mediánom prežívania bez príhody 4,6 mesiacov, čo bolo podobné výsledkom prežívania bez progresie. Výsledky účinnosti boli podobné aj u populácie, ktorá bola vhodná na histológiu. Dosiachnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržania stavu bez progresie bolo silne viazané s udržanou alebo zlepšenou kvalitou života.

## Pediatrická populácia

Perorálny TMZ sa skúmal u pediatrických pacientov (vo veku 3-18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa v dávkovacom režime podávanom denne, počas 5 dní každých 28 dní. Tolerancia na TMZ je podobná ako u dospelých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

TMZ sa pri fyziologickom pH spontánne hydrolyzuje na primárne účinné zložky, 3-metyl-(triazén-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC sa spontánne hydrolyzuje na 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), známy medziprodukt pri biosyntéze purínu a nukleovej kyseliny, a na metylhydrazín, ktorý sa považuje za účinnú alkylačnú zložku. Predpokladá sa, že za cytotoxicitu MTIC je primárne zodpovedná alkylácia DNA, predovšetkým na pozíciách O6 a N7 guanínu. V závislosti od AUC TMZ je expozícia MTIC ~ 2,4 % a expozícia AIC ~ 23 %. *In vivo* bol  $t_{1/2}$  MTIC podobný  $t_{1/2}$  TMZ, a to 1,8 hod.

## Absorpcia

Po perorálnom podaní dospelým pacientom sa TMZ vstrebáva rýchlo a maximálne koncentrácie sa dosahujú už za 20 minút po podaní (priemerný čas medzi 0,5 a 1,5 hodinou). Po perorálnom podaní TMZ označeného  $^{14}\text{C}$ , počas 7 dní po podaní, bola priemerná exkrécia  $^{14}\text{C}$  stolicou 0,8 %, čo poukazuje na jeho úplnú absorpciu.

## Distribúcia

TMZ vykazuje nízku väzbu na bielkoviny (10 % až 20 %), a preto sa neočakáva jeho interakcia s látkami, ktoré sa silne viažu na bielkoviny.

PET štúdie u ľudí, ako aj predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku bol potvrdený u jedného pacienta; meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným u zvierat.

## Eliminácia

Polčas ( $t_{1/2}$ ) v plazme je približne 1,8 hodín. Hlavnou cestou vylučovania  $^{14}\text{C}$  sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylúči ako kyselina temozolomidová, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) alebo ako neidentifikované polárne metabolity.

Plazmatické koncentrácie stúpajú v závislosti od podanej dávky. Plazmatický klírens, distribučný objem a polčas sú nezávislé od podanej dávky.

## Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ ukázala, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku pacienta, renálnych funkcií alebo od fajčenia. V inej farmakokinetickej štúdií boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene podobné plazmatickým farmakokinetickým profilom, pozorovaným u pacientov s normálnou funkciou pečene.

Pediatrickí pacienti mali vyššie AUC ako dospelí pacienti; avšak maximálna tolerovaná dávka (MTD) bola 1 000 mg/ m<sup>2</sup>/cyklus u detí aj u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vykonal sa jednocyklové (5-dňové podávanie, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, testes a gastrointestinálnom trakte. Vo vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo ku degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilných, výnimkou boli nežiaduce udalosti na mužský reprodukčný systém a degenerácia sietnice. Keďže sa však dávky, ktoré zapríčinili degeneráciu sietnice, pohybovali v rozmedzí letálnych dávok a porovnateľný účinok nebol pozorovaný v klinických štúdiách, tento nález sa nepokladá za klinicky významný.

TMZ je embryotoxická, teratogénna a genotoxická alkylačná látka. TMZ je toxickejší pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a u psov. Na dávke závislé redukcie leukocytov a trombocytov sa javia ako senzitivne indikátory toxicity. V 6-cyklovej štúdií na potkanoch sa zaznamenali rôzne nádory, vrátane mamárnych karcinómov, keratoakantómov kože a bazocelulárnych adenómov, zatiaľ čo v štúdiách na psoch sa nádory alebo predneoplastické zmeny nezistili. Potkany sa javia byť zvlášť citlivé na onkogénne účinky TMZ, pričom prvé nádory sa zjavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku podávania. Táto doba latencie je veľmi krátka aj pre alkylačnú látku.

Testy chromozómových aberácií Ames/salmonely a ľudských lymfocytov z periférnej krvi (Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) ukázali pozitívnu mutagénnu odpoveď.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

laktóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu typu A  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

#### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)

#### Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly

#### Potlač

šielak  
propylénglykol  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)



hlinitý lak indigokarmínu (E132)

#### Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly

##### Potlač

šelak

propylénglykol

oxid titaničitý (E171)

hlinitý lak oranžovej žlti FCF (E110)

#### Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly

##### Potlač

šelak

propylénglykol

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

#### Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly

##### Potlač

šelak

propylénglykol

hlinitý lak indigokarmínu (E132)

#### Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly

##### Potlač

šelak

propylénglykol

červený oxid železitý (E172)

#### Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly

##### Potlač

šelak

čierny oxid železitý (E172)

propylénglykol

hydroxid amónny (E527)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Uchovávajúce pri teplote do 30 °C.  
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

#### Vrecko

Uchovávajúce pri teplote do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z jantárového skla s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúca 5 alebo 20 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Kapsuly sa nesmú otvárať. Ak je kapsula poškodená, musíte zabrániť kontaktu práškoveho obsahu s kožou alebo sliznicou. Ak sa Temozolomide Teva dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, okamžite a dôkladne sa musí postihnúť oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacientov treba poučiť, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/09/606/001-012

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28.01.2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26.08.2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky agentúry <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Strasse 378  
93055 Regensburg  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA REGISTRÁCIE**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

V čase udelenia rozhodnutia o registrácii sa predloženie PSUR pre tento liek nevyžaduje. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží PSUR tohto lieku, ak je liek zahrnutý v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtvte alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (A)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, hlinitý lak oranžovej žlti (E110). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtvte alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale.

Uchovávajúce pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/09/606/003 5 kapsúl

EU/1/09/606/004 20 kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtte alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtite alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Uchovávajúce pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 140 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtvte alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.



Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 180 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid

#### 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

##### **Cytotoxický.**

Kapsuly neotvárajte, nedrvtte alebo nežujte, prehltnite ich celé. Ak je kapsula poškodená, zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.  
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temozolomide Teva 250 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly  
temozolomid  
Vnútorne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

5 tvrdých kapsúl  
20 tvrdých kapsúl

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly**  
**Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly**  
**Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly**  
**Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly**  
**Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly**  
**Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly**

temozolomid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete**

1. Čo je Temozolomide Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Temozolomide Teva
3. Ako užívať Temozolomide Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Temozolomide Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Temozolomide Teva a na čo sa používa**

Temozolomide Teva obsahuje liečivo nazývané temozolomid. Toto liečivo je protinádorovou látkou.

Temozolomide Teva sa používa na liečbu špecifických foriem nádorov mozgu:

- u dospelých s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom. Temozolomide Teva sa najprv používa spolu s rádioterapiou (súbežná fáza liečby) a následne samotný (fáza monoterapie).
- u detí vo veku 3 roky a starších a u dospelých pacientov so zhubným gliómom, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm. Temozolomide Teva sa používa pri týchto nádoroch, ak sa po štandardnej liečbe vrátia alebo sa zhoršia.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Temozolomide Teva**

**Neužívajte Temozolomide Teva**

- ak ste alergický na temozolomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste mali alergickú reakciu na dakarbazín (protirakovinový liek, niekedy nazývaný DTIC). Prejavy alergickej reakcie zahŕňajú pocit svrbenia, dýchavičnosť alebo chrčanie, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla.
- ak máte množstvo niektorých druhov krviniek závažne znížené (myelosupresia), ako je počet vašich bielych krviniek a počet krvných doštičiek. Tieto krvinky sú dôležité na boj s infekciami a na správne zrážanie krvi. Váš lekár vám bude kontrolovať krv, aby sa uistil, že máte dostatok týchto buniek pred začatím liečby.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Temozolomide Teva, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- keďže budete dôsledne sledovaný kvôli vzniku závažnej formy zápalu pľúc nazývanej *Pneumocystis jirovecii* pneumónia (PCP, zápal pľúc vyvolaný *Pneumocystis jirovecii*). Ak ste novodiagnostikovaným pacientom (s multiformným glioblastómom), môžete dostávať Temozolomide Teva počas 42 dní v kombinácii s rádioterapiou. V tomto prípade vám váš lekár predpíše tiež liek, ktorý vám pomôže predísť zápalu pľúc (PCP) tohto typu.
- ak ste niekedy mali, alebo teraz môžete mať infekciu hepatitídy B. Je to preto, že Temozolomid Teva môže spôsobiť, že hepatitída B sa opätovne aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Pred začatím liečby lekári u svojich pacientov starostlivo skontrolujú prejavy tejto infekcie.
- ak máte nízky počet červených krviniek (anémiu), bielych krviniek a krvných doštičiek alebo problémy so zrážanlivosťou krvi pred začatím liečby alebo ak takéto stavy vzniknú v priebehu liečby. Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku, prerušiť, ukončiť alebo zmeniť liečbu. Možno budete potrebovať aj iné liečby. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné ukončiť liečbu liekom Temozolomide Teva. Počas liečby vám budú často vyšetrovať krv, na kontrolu vedľajších účinkov liečby Temozolomide Teva na vaše krvinky.
- keďže môžete mať malé riziko iných zmien krviniek, vrátane leukémie.
- ak máte nevoľnosť (pocit ťažkosti v žalúdku) a/alebo vracanie, čo sú veľmi časté vedľajšie účinky Temozolomide Teva (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“) váš lekár vám môže predpísať liek (antiemetikum), ktorý vám pomôže predísť vracaniu.
- keď často vraciate pred liečbou alebo v priebehu liečby, požiadajte vášho lekára o určenie najvhodnejšieho času užívania Temozolomide Teva, keď je už vracanie pod kontrolou. Ak vraciate po užití vašej dávky lieku, v ten istý deň už druhú dávku neužite.
- ak sa u vás objaví horúčka alebo príznaky infekcie, okamžite sa skontaktujte s vaším lekárom.
- kapsuly neotvárajte, nedrvtvte alebo nežujte. Ak je kapsula poškodená, zabráňte styku prášku s vašou kožou, očami alebo nosom. Vyvarujte sa vdýchnutiu prášku. Ak sa vám náhodou dostane do oka alebo nosa, vypláchnite si toto miesto vodou.
- ak ste starší ako 70 rokov, môžete byť náchylnejší na infekcie, modriny alebo krvácanie.
- ak máte problémy s pečeňou alebo s obličkami, môže byť potrebné vašu dávku Temozolomide Teva upraviť.

## Deti a dospievajúci

Tento liek nedávajte deťom mladším ako 3 roky, pretože sa u nich neskúmal. U pacientov starších ako 3 roky, ktorí užívali Temozolomide Teva, sú dostupné obmedzené informácie.

## Iné lieky a Temozolomide Teva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je to kvôli tomu, že počas tehotenstva sa nesmiete liečiť Temozolomide Teva, pokiaľ to jasne neurčí váš lekár.

Počas liečby Temozolomide Teva a najmenej 6 mesiacov po dokončení liečby musia pacientky, ktoré môžu otehotnieť, používať účinné prostriedky na zabránenie počatia.

## Plodnosť u mužov

Temozolomide Teva môže spôsobiť trvalú neplodnosť. Muži musia používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesmú splodiť dieťa najmenej 3 mesiace po ukončení liečby. Odporúča sa, aby sa ešte pred liečbou poradili o možnosti konzervácie spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Temozolomide Teva vám môže spôsobiť pocit únavy alebo ospalosti. V takomto prípade nevedte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje alebo bicykel, pokiaľ nevidíte ako na vás tento liek vplýva (pozri časť 4).

### **Temozolomide Teva obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Temozolomide Teva obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsule obsahuje oranžovú žlt' (E110)**

Obal kapsuly Temozolomidu Teva 20 mg obsahuje pomocnú látku oranžovú žlt' (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

## **3. Ako užívať Temozolomide Teva**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### Dávkovanie a dĺžka trvania liečby

Váš lekár určí správnu dávku Temozolomide Teva. Je to na základe vašej veľkosti (výšky a váhy) a či máte opakujúci sa nádor a či ste v minulosti podstúpili chemoterapeutickú liečbu. Môže vám predpísať aj ďalšie lieky (antiemetiká), ktoré budete užívať pred a/alebo po užití Temozolomide Teva na zabránenie alebo liečbu nevoľnosti a vracania.

### Pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Ak ste novodiagnostikovaný pacient, liečba bude prebiehať v 2 fázach:

- najprv liečba spolu s rádioterapiou (súbežná fáza)
- nasledovaná liečbou len s Temozolomide Teva (fáza monoterapie).

Počas súbežnej fázy váš lekár začne s Temozolomide Teva v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> (zvyčajná dávka). Túto dávku budete užívať každý deň počas 42 dní (až do 49 dní) v kombinácii s rádioterapiou. Dávka Temozolomide Teva sa môže posunúť alebo zastaviť, v závislosti od počtu Vašich krviniek a od toho ako liek počas súbežnej fázy znášate.

Keď sa skončí liečba rádioterapiou, prerušíte liečbu na 4 týždne, aby ste vášmu telu dali možnosť zregenerovať sa.

Potom začnete s fázou monoterapie.

Počas fázy monoterapie bude dávka a spôsob akým budete užívať Temozolomide Teva odlišný. Váš lekár určí Vašu presnú dávku. Môžete dostať až 6 liečebných fáz (cyklov). Každá trvá 28 dní. Vašu novú samotnú dávku Temozolomide Teva budete užívať raz denne počas prvých 5 dní („dni liečby“) v každom cykle. Prvá dávka bude 150 mg/m<sup>2</sup>. Potom nasleduje 23 dní bez Temozolomide Teva. Sčítaním je to 28-dňový liečebný cyklus.

Po 28. dnisa začne ďalší cyklus. Budete opäť užívať Temozolomide Teva raz denne počas 5 dní, nasledovaných 23 dňami bez Temozolomide Teva. Dávku Temozolomide Teva možno upraviť, posunúť alebo ukončiť, v závislosti od počtu vašich krviniek a podľa toho, ako znášate váš liek počas každého liečebného cyklu .

### Pacienti s nádormi, ktoré sa vrátili alebo zhoršili (malígny glióm, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm), užívajúci iba Temozolomide Teva:

Liečebný cyklus Temozolomide Teva trvá 28 dní.

Temozolomide Teva budete užívať samotný raz denne počas prvých 5 dní. Táto denná dávka závisí od toho, či ste predtým dostávali chemoterapiu.

Ak ste sa predtým chemoterapiou neliečili, Vaša prvá dávka Temozolomide Teva bude 200 mg/m<sup>2</sup> raz denne počas prvých 5 dní. Ak ste sa predtým liečili chemoterapiou, Vaša prvá dávka Temozolomide Teva bude 150 mg/m<sup>2</sup> raz denne počas prvých 5 dní.

Potom bude nasledovať 23 dní bez Temozolomide Teva. Spolu je to 28-dňový liečebný cyklus.

Po 28. dni sa začne ďalší cyklus. Budete dostávať Temozolomide Teva raz denne počas 5 dní, nasledovaných 23 dňami bez Temozolomide Teva.

Pred každým novým liečebným cyklom vám budú vyšetrovať krv, aby sa zistilo, či nie je potrebné upraviť dávku Temozolomide Teva. Podľa výsledkov vašich krvných testov vám lekár môže liečbu v nasledujúcom cykle upraviť.

### Ako užívať Temozolomid Teva

Predpísanú dávku Temozolomide Teva užívajte raz denne, najlepšie v rovnakom čase každý deň.

Kapsuly užívajte nalačno; napríklad najmenej 1 hodinu pred plánovanými raňajkami. Prehltnite kapsulu (kapsuly) celú a zapite ju (ich) pohárom vody. Kapsuly neotvárajte, nedrvtvte ani nehryzte (nežujte). Ak je kapsula poškodená, zabráňte jej kontaktu prášku s kožou, očami alebo nosom. Ak sa vám náhodou dostane nejaké množstvo prášku do očí alebo nosa, opláchnite miesto vodou.

Na základe predpísanej dávky, budete možno musieť užívať spolu viac ako jednu kapsulu, prípadne rozličné sily (obsah liečiva v mg). Farba a označenie vrchnáčika kapsuly je pre každú silu iná (pozri tabuľku nižšie).

Sila	Farba/označenie
Temozolomide Teva 5 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 5 mg" na tele vytlačené zeleným atramentom
Temozolomide Teva 20 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 20 mg" na tele vytlačené oranžovým atramentom
Temozolomide Teva 100 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 100 mg" na tele vytlačené ružovým atramentom
Temozolomide Teva 140 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 140 mg" na tele vytlačené modrým atramentom
Temozolomide Teva 180 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 180 mg" na tele vytlačené červeným atramentom
Temozolomide Teva 250 mg	dva pásiky na vrchnáčíku a "T 250 mg" na tele vytlačené čiernym atramentom

Mali by ste sa presvedčiť, že plne rozumiете a pamätáte si nasledovné:

- koľko kapsúl potrebujete užiť každý deň liečby. Požiadajte vášho lekára alebo lekárnika, aby vám to napísal (vrátane farby).
- ktoré dni sú vaše dni liečby.

S vaším lekárom si preverte dávku zakaždým, keď začínate nový cyklus. Môže sa líšiť od predchádzajúceho cyklu.

Vždy užívajte Temozolomide Teva presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Chyby v spôsobe užívania tohto lieku môžu zanechať vážne následky na Vašom zdraví.

#### **Ak užijete viac Temozolomide Teva, ako máte**

Ak ste náhodou užili viac kapsúl Temozolomide Teva, ako vám bolo povedané, bezodkladne vyhľadajte vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

#### **Ak zabudnete užiť Temozolomide Teva**

Užite zabudnutú dávku čo najskôr počas toho istého dňa. Ak od predchádzajúcej dávky uplynul už celý deň, kontaktujte vášho lekára. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ak vám tak nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite sa spojte s vaším lekárom, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- závažná alergická reakcia (reakcia z precitlivenosti) (žihľavka, sipot alebo iné ťažkosti s dýchaním),
- nekontrolované krvácanie,
- záchvaty (krče),
- horúčka,
- triaška,
- ťažká bolesť hlavy, ktorá neprechádza.

Liečba Temozolomide Teva môže spôsobiť úbytok určitých druhov krviniek. Toto môže spôsobiť zvýšenie tvorby modrín alebo krvácania, anémiu (nedostatok červených krviniek), horúčku a zníženú odolnosť voči infekciám. Zníženie počtu krviniek je zvyčajne krátkodobé. V niektorých prípadoch môže byť predĺžené a môže viesť k veľmi závažnej forme anémie (aplastická anémia). váš lekár bude pravidelne sledovať vašu krv, aby odhalil akékoľvek zmeny a rozhodne, či je potrebná nejaká zvláštna liečba. V niektorých prípadoch vašu dávku Temozolomide Teva zníži alebo liečbu ukončí.

**Ďalšie hlásené vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) sú:**

- strata chuti do jedla, ťažkosti s rozprávaním, bolesť hlavy,
- vracanie, nevoľnosť, hnačka, zápcha,
- vyrážka, strata vlasov,
- únava.

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:**

- infekcie, infekcie v ústach,
- znížený počet krviniek (neutropénia, lymfopénia, trombocytopenia),
- alergická reakcia,
- zvýšenie cukru v krvi,
- porucha pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, neschopnosť zaspať alebo prerušovaný spánok,
- porucha koordinácie a rovnováhy,
- ťažkosti so sústredením, zmena duševného stavu alebo ostražitosti, zábudlivosť,
- závrat, zhoršené vnímanie, pocit brnenia, tras, nezvyčajná chuť v ústach,
- čiastočná strata zraku, nezvyčajné videnie, dvojité videnie, bolestivé oči,
- hluchota, zvonenie v ušiach, bolesť ucha,

- krvná zrazenia v pľúcach alebo nohe, vysoký krvný tlak,
- zápal pľúc, dýchavičnosť, zápal priedušiek, kašeľ, zápal prinosových dutín,
- bolesť žalúdka alebo brucha, pokazený žalúdok/pálenie záhy, problém s prehĺtaním,
- suchá koža, svrbenie,
- poškodenie svalu, svalová slabosť, pobolievanie a bolesti svalov,
- bolestivé kĺby, bolesť chrbta,
- časté močenie, problém s udržaním moču,
- horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť, pocit choroby, prechladnutie alebo chrípka,
- zadržiavanie tekutín v tele, opuch nôh,
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov,
- zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti,
- poškodenie ožiarením.

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:**

- infekcie mozgu (herpetická meningoencefalitída) vrátane smrteľných prípadov,
- infekcia v rane,
- nová alebo opätovne aktivovaná (vracajúca sa) infekcia cytomegalovírusom,
- opätovne aktivovaná (vracajúca sa) infekcia vírusom hepatitídy B,
- druhotné rakoviny vrátane leukémie,
- znížený počet krviniek (pancytopenia, chudokrvnosť, leukopénia),
- červené bodky pod kožou,
- diabetes insipidus (príznaky zahŕňajú zvýšené močenie a pocit smädu), nízka hladina draslíka v krvi,
- zmeny nálady, halucinácie,
- čiastočné ochrnutie, zmena čuchu,
- porucha sluchu, infekcia stredného ucha,
- búšenie srdca (keď cítite tlkot svojho srdca), návaly tepla,
- nafúknutý žalúdok, sťažené ovládanie vyprázdňovania stolice, hemoroidy, sucho v ústach,
- zápal alebo poškodenie pečene (vrátane smrteľného zlyhania pečene), problémy s prúdením žlče (cholestáza), zvýšená hladina bilirubínu,
- pľuzgiere na tele alebo v ústach, olupovanie kože, kožný výsev, bolestivé sčervenenie kože, závažná vyrážka s opuchom kože (vrátane na dlaniach a na spodnej strane chodidiel),
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo, žihľavka, zvýšené potenie, zmena zafarbenia kože,
- ťažkosti pri močení,
- krvácanie z pošvy, podráždenie pošvy, vynechanie menštruácie alebo silná menštruácia, bolesť prsníka, neschopnosť pohlavného styku,
- tras, opuch tváre, zmena zafarbenia jazyka, smäd, porucha zubov,
- suché oči.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Temozolomide Teva**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehĺtnutie môže byť pre deti smrteľné.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale.



Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Informujte svojho lekárnika ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade kapsúl.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne  
Tieto opatrenia pomáhajú chrániť životné prostredie

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Temozolomide Teva obsahuje

Liečivo je temozolomid.

*Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

*Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

*Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

*Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

*Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

*Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly:* Každá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

Ďalšie zložky sú:

#### obsah kapsuly:

laktóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ karboxymetylškrobu typu A, kyselina vínna, kyselina stearová (pozri časť 2 „Temozolomide Teva obsahuje laktózu“).

#### obal kapsuly:

*Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, hlinitý lak indigokarmínu (E132), žltý oxid železitý (E172)

*Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, hlinitý lak oranžovej žlti (E110)

*Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), šelak, propylénglykol a žltý oxid železitý (E172)

*Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, hlinitý lak indigokarmínu (E132)

*Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, červený oxid železitý (E172)

*Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly (vrátane potlače):* želatína, oxid titaničitý (E171), šelak, propylénglykol, čierny oxid železitý (E172), hydroxid amónny (E527).

### Ako vyzerá Temozolomide Teva a obsah balenia

*Temozolomide Teva 5 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma zelenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené zeleným atramentom „T 5 mg“. Každá kapsula je približne 16 mm dlhá.

*Temozolomide Teva 20 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma oranžovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené oranžovým atramentom „T 20 mg“. Každá kapsula je približne 18 mm dlhá.

*Temozolomide Teva 100 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma ružovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené ružovým atramentom „T 100 mg“. Každá kapsula je približne 19,5 mm dlhá.

*Temozolomide Teva 140 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma modrými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené modrým atramentom „T 140 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

*Temozolomide Teva 180 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma červenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené červeným atramentom „T 180 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

*Temozolomide Teva 250 mg tvrdé kapsuly* majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik s dvoma čiernymi pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené čiernym atramentom „T 250 mg“. Každá kapsula je približne 22 mm dlhá.

Tvrde kapsuly sa dodávajú v jantárových sklenených fľaškách, ktoré obsahujú 5 alebo 20 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**Výrobca**

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

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Strasse 378  
93055 Regensburg  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**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

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>