

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 168 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa zelenom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuto oznaka „5“.

Svaka je kapsula dugačka približno 15,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 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.

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Napomene
- 1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2.-6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

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

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multiformnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 začnu dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetikima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija ^d , parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida ^e , ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluhoća ^f , vrtoglavica, tinitus, bol u uhu ^g
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
Srčani poremećaji	
Manje često:	palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava [†] , intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, bol u abdomenu ^h , dispepsija, disfagija
Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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. To 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U kliničkom s 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 jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10000 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 pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

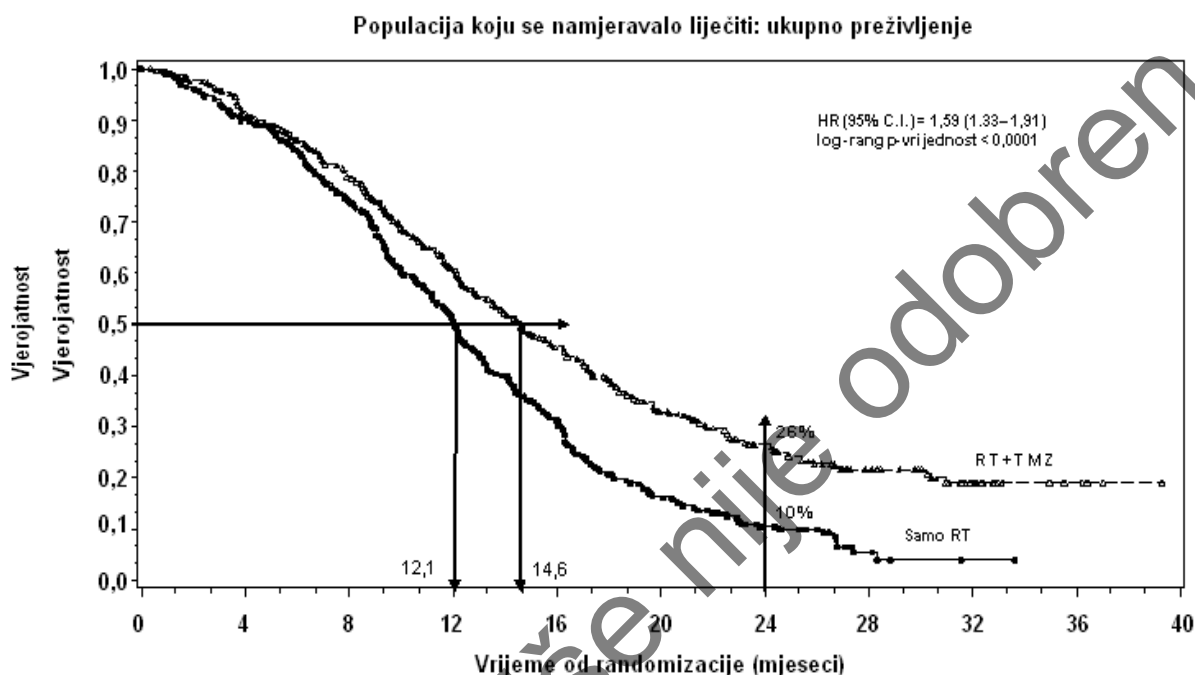
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) 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 (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (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 pet dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Tartaratna kiselina
Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)
Indigo karmin (E132)
Voda

Tinta za označavanje:

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

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

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.
Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.
Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).
Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.
Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 14,6 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa žutom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuta oznaka „20“.

Svaka je kapsula dugačka približno 11,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 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.

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Napomene
- 1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2.-6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

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

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multiformnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetikima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom	
Često:	hiperglikemija
Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija ^d , parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida ^e , ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluhoća ^f , vrtoglavica, tinitus, bol u uhu ^g
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
Srčani poremećaji	
Manje često:	palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava [†] , intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, bol u abdomenu ^h , dispepsija, disfagija

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre [†] , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, 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)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgijska bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraće
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojnama, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem ⁱ
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^j , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja ^k

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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. To 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 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 jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

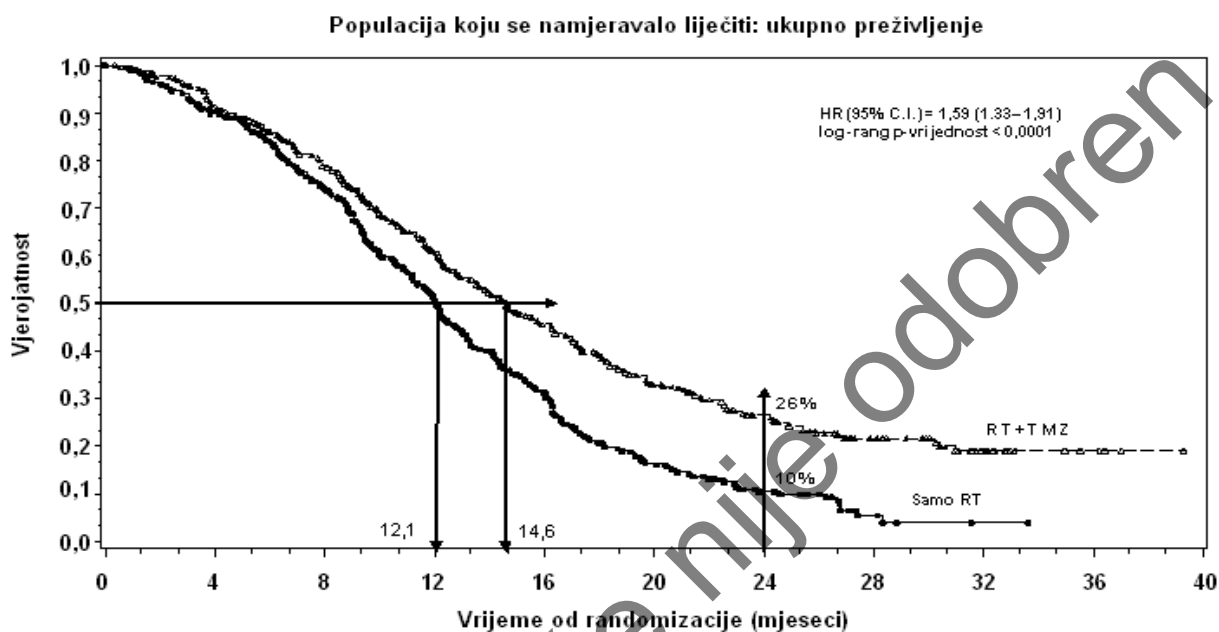
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) 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 (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a *naspram* prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (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 pet 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-(triazin-4-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima O⁶ i N⁷ gvanina. U odnosu na AUC TMZ-a izloženost MTIC-u iznosi ~2,4 %, a izloženost AIC-u 23 %. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu TMZ-a, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Tartaratna kiselina
Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)
Voda

Tinta za označavanje:

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

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

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.
Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.
Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).
Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.
Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl
Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 73 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa ružičastom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuta oznaka „100“.

Svaka je kapsula dugačka približno 15,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

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

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

<i>Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije</i>		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	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 ^a	Prekinuti primjenu TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4 ^b

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multififormnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 začnu dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetičima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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 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. To 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 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 jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

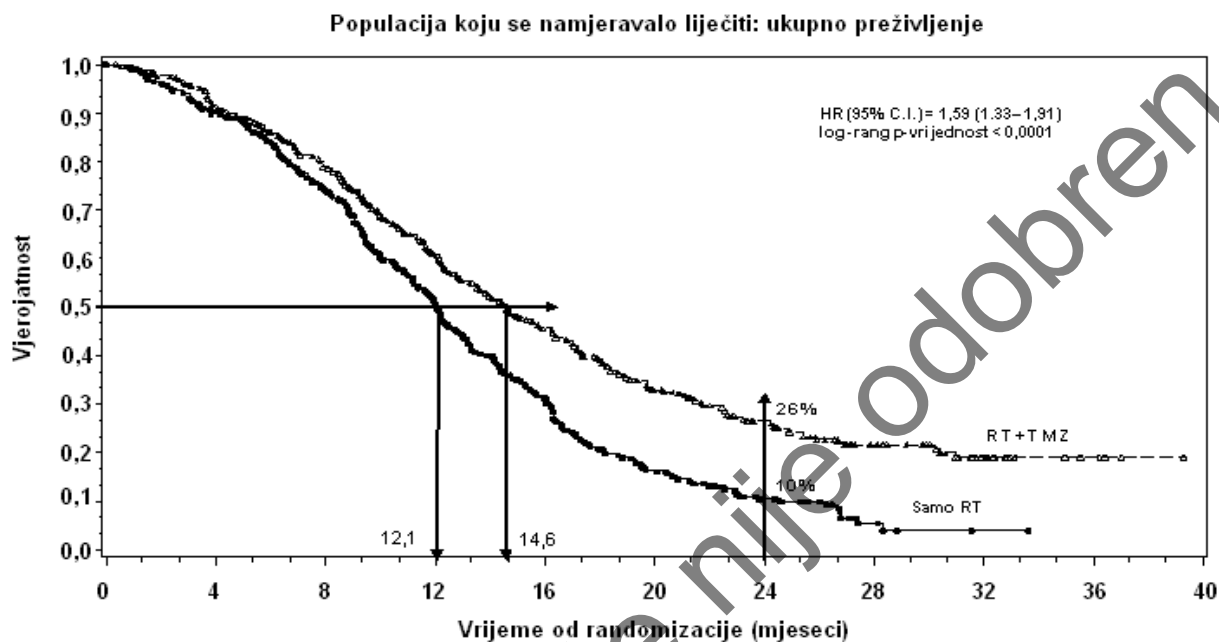
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) 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 (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (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 pet 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-(triazin-4-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima O⁶ i N⁷ gvanina. U odnosu na AUC TMZ-a izloženost MTIC-u iznosi ~2,4 %, a izloženost AIC-u 23 %. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu TMZ-a, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Tartaratna kiselina
Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E 172)
Voda

Tinta za označavanje:

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočice čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).

Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.

Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 102,2 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa prozirnom plavom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuta oznaka „140“.

Svaka je kapsula dugačka približno 19,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

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

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

<i>Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije</i>		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	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 ^a	Prekinuti primjenu TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4 ^b

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multiformnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetikima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre [†] , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, 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)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgijska bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraćne
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojka, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem ⁱ
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^j , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja ^k

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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. To 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 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 jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

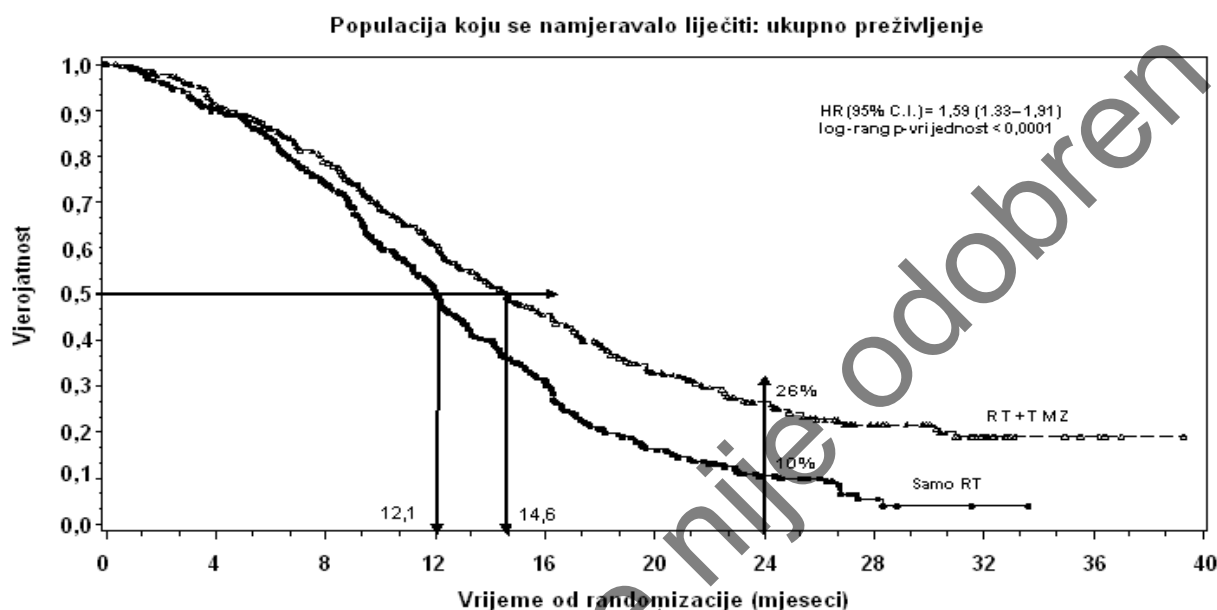
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) 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 (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a *naspram* prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (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 pet dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Tartaratna kiselina
Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Indigo karmin (E132)
Voda

Tinta za označavanje:

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočice čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).

Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.

Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 131,4 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa kestenjastom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuta oznaka „180“.

Svaka je kapsula dugačka približno 19,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 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.

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Napomene
- 1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2.-6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

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

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multiformnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 začnu dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetikima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre [†] , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, 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)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgijska bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraćne
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojka, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem ⁱ
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^j , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja ^k

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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 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. To je dovelo do hospitalizacije i/ili obustave liječenja TMZ-om u 8 % odnosno 4 % bolesnika. Mijelosupresija mogla se 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 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 astroцитомom visokog stupnja, prema režimu doziranja jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzio 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 pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

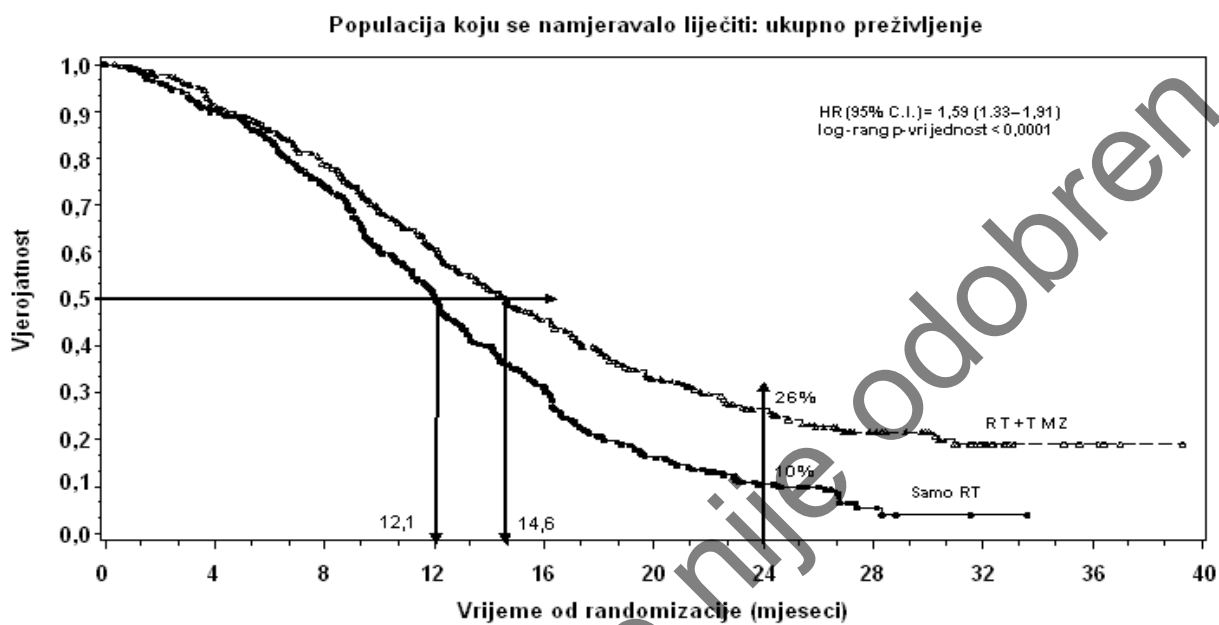
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) pokušaj liječenja tijekom razdoblja praćenja u 161 od 282 pacijenta (57 %) u skupini u kojoj se primijenila samo RT te u 62 od 277 bolesnika (22 %) u skupini koja je uz RT primala i TMZ.

Omjer hazarda (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (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 m ždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja, prema režimu doziranja jednom na dan tijekom pet 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-(triazin-4-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima O⁶ i N⁷ gvanina. U odnosu na AUC TMZ-a izloženost MTIC-u iznosi ~2,4 %, a izloženost AIC-u 23 %. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu TMZ-a, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Tartaratna kiselina
Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)
Željezov oksid, crveni (E172)
Voda

Tinta za označavanje:

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

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

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.
Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.
Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).
Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.
Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

1. NAZIV LIJEKA

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 182,5 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa bijelom kapicom i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“. Na tijelu je otisnuta oznaka „250“.

Svaka je kapsula dugačka približno 21,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temozolomid Sandoz indiciran je za liječenje:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu fokalnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o 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) $\leq$ stupnja 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

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

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

a: Istodobno liječenje TMZ-om 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 $\leq$ stupnja 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^2 jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m^2 ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m^2 na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno napucima u Tablicama 2 i 3.

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

<i>Tablica 2. Razine doze TMZ-a u fazi monoterapije</i>		
Razina doze	Doza TMZ-a ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	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 ^a	Prekinuti primjenu TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4 ^b

a: razine doza TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m^2) i dalje proizvodi 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/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece vrlo je 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 Sandoz 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 (poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV, CMV) su primijećene 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 42-dnevnog liječenja (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojave *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. No 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 uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Potrebno je konzultirati se sa stručnjacima za bolesti jetre prije početka liječenja bolesnika s pozitivnom serologijom na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolesti). Tijekom liječenja, bolesnika je potrebno pratiti i tretirati na odgovarajući način.

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 multiformnim glioblastomom

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

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

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

Laboratorijski parametri

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

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata vrlo je 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.

Bolesnici 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 prehrane sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadržava laktozu. 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 tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Budući da se ne može isključiti da je promjena $C_{\max}$ klinički značajna, Temozolomid Sandoz 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. No 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 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temozolomid Sandoz ne smije se davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene ovog lijeka 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 TMZ-om.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om 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 pohrane sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

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

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 antiemetičima. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre [†] , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, 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)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgijska bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraće
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojnama, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem ⁱ
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^j , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamyltransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja ^k

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

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

Novodijagnosticirani multiformni 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. To je dovelo do hospitalizacije i/ili obustave liječenja TMZ-om u 8 % odnosno 4 % bolesnika. Mijelosupresija mogla se 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 učestalost neutropenije (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bila je viša u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 u prvom ciklusu terapije razvila se u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 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 jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od pet 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: L01AX03

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 O⁶ gvanina, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

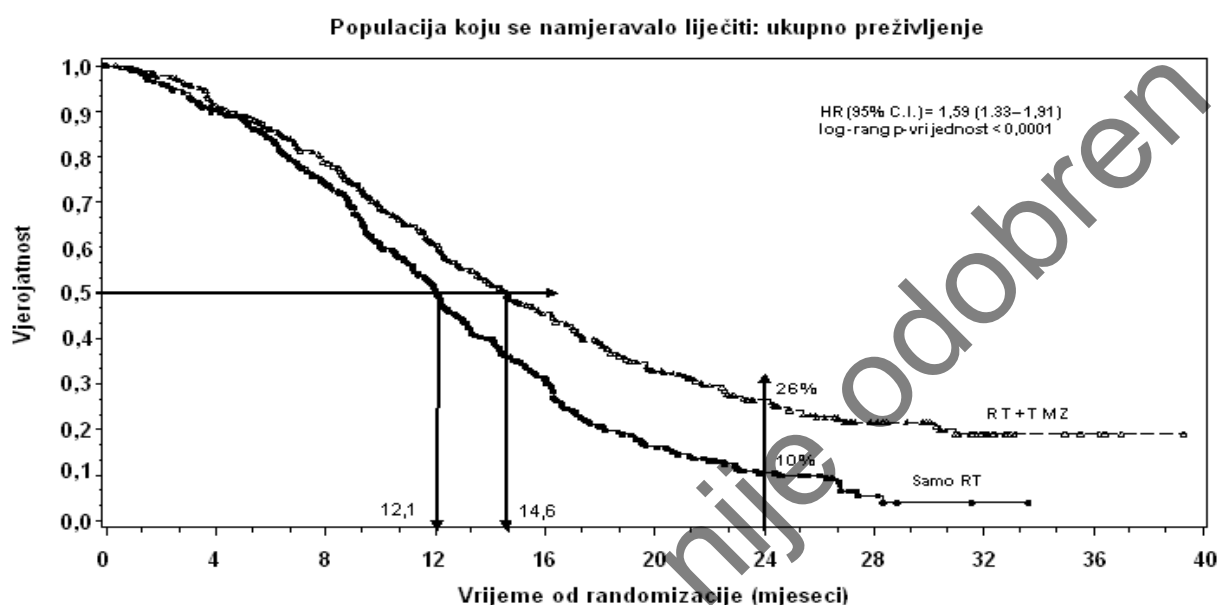
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga je slijedila monoterapija TMZ-om (150-200 mg/m²) 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 „salvage“ (terapija spašavanja) 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 (HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33-1,91), uz log-rang $p < 0,0001$ u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (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 [KPS] ≥ 70) koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon 6 mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

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

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

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (ITT) $n = 162$. U 43 pacijenta 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 pet 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-(triazin-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima O⁶ i N⁷ gvanina. U odnosu na AUC TMZ-a izloženost MTIC-u iznosi ~2,4 %, a izloženost AIC-u 23 %. *In vivo* je $t_{1/2}$ MTIC-a bio sličan onomu TMZ-a, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (srednje vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrijednost izlučena u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze bila je 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, 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 ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ^{14}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 (AIC) 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 primjeni duhana. 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, no maksimalna podnošljiva doza iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i probavni sustav, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim 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 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 u limfocitima periferne krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Tartaratna kiselina

Stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Voda

Tinta za označavanje:

Šelak

Željezov oksid, crni (E172)

Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočice čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Bočica od smeđeg stakla tipa III, s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Bočice sadrže vrećicu sa sredstvom za sušenje.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Vrećica

Vrećica od poliestera/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).

Svaka vrećica sadrži 1 tvrdi kapsulu.

Pakiranje sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula, pojedinačno zatvorenih u vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Austrija

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

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

EU/1/10/617/035

EU/1/10/617/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenoga 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

Lijek koji više nije odobren

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) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

1. Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

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

1. Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

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

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

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

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

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

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

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

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

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

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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 GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

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

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tvrdih kapsula
20 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

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 KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA KOJA SADRŽI VREĆICE****1. NAZIV LIJEKA**

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

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

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule
temozolomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 x 1 tvrda kapsula u vrećici
20 x 1 tvrda kapsula u vrećici

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. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**Citotoksično.**

Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule; treba ih progutati cijele. Ako je kapsula oštećena, izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili nosom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZBRINJAVANJA 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Temozolomid Sandoz 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 5 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 kapsula

6. DRUGO

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 20 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 kapsula

6. DRUGO

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 100 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 140 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 180 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1 kapsula

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA VREĆICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temozolomid Sandoz 250 mg kapsule
temozolomid

Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 kapsula

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule

temozolomid

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

1. Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
2. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
3. Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
4. 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 Sandoz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temozolomid Sandoz
3. Kako uzimati Temozolomid Sandoz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Temozolomid Sandoz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Temozolomid Sandoz i za što se koristi

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

Temozolomid Sandoz se koristi za liječenje određenih vrsta tumora mozga:

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Temozolomid Sandoz

Nemojte uzimati Temozolomid Sandoz

1. ako ste alergični na temozolomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- ako ste imali alergijsku reakciju na dakarbazin (antitumorski lijek, poznat i kao DTIC). 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 bijelih krvnih stanica 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 Sandoz

1. jer će Vas se morati pomno nadzirati zbog moguće pojave teškog oblika upale pluća uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Ako ste bolesnik s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, primat ćete Temozolomid Sandoz u kombinaciji sa zračenjem tijekom 42 dana. U tom slučaju liječnik će Vam propisati i lijekove za sprečavanje ove vrste upale pluća (PCP).
2. ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju hepatitisom B. To je zato što temozolomid može ponovno aktivirati hepatitis B, što u nekim slučajevima može imati smrtni ishod. Liječnik će pažljivo pregledati bolesnike za znakove ove infekcije prije početka liječenja.
3. ako imate smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemiju), bijelih krvnih stanica i trombocita ili probleme sa zgrušavanjem krvi prije početka liječenja, ili se ti poremećaji razviju tijekom liječenja. Vaš liječnik može odlučiti smanjiti dozu. U teškim slučajevima liječnik može privremeno prekinuti, trajno prekinuti ili promijeniti Vaše liječenje. Možda će Vam biti potrebna i druga terapija. U nekim će slučajevima možda biti neophodno prekinuti liječenje Temozolomidom Sandoz. Tijekom liječenja će se često provoditi krvne pretrage radi praćenja nuspojava Temozolomida Sandoz na krvne stanice.
4. jer može postojati malen rizik od razvoja drugih promjena krvnih stanica, uključujući leukemiju.
5. ako imate mučninu i/ili povraćanje što su vrlo česte nuspojave Temozolomida Sandoz (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 Sandoz sve dok povraćanje ne bude pod kontrolom. Ako povratite nakon uzimanja doze, nemojte uzeti sljedeću dozu istoga dana.
6. ako dobijete vrućicu ili simptome infekcije, odmah se javite svom liječniku.
7. ako imate više od 70 godina. Možete biti skloniji infekcijama, stvaranju modrica ili krvarenju.
8. ako imate problema s jetrom ili bubrezima. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu Temozolomida Sandoz.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Temozolomid Sandoz

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 Temozolomidom Sandoz tijekom trudnoće, osim ako ga Vaš liječnik nije izričito propisao.

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

Morate prekinuti dojenje dok se liječite Temozolomidom Sandoz.

Plodnost muškaraca

Temozolomid Sandoz može uzrokovati trajnu neplodnost. Bolesnici muškog spola moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju te ne smiju pokušavati začeti dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Preporučuje se da potraže savjet kako pohraniti spermu prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Temozolomid Sandoz 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 Sandoz sadrži laktozu i natrij

Temozolomid Sandoz sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati Temozolomid Sandoz

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 točnu dozu Temozolomida Sandoz koja Vam je potrebna. Ona ovisi o Vašoj veličini (visini i težini) te o tome je li se tumor ponovno pojavio i jeste li već ranije primali kemoterapiju.

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

Bolesnici s novodijagnosticiranim multififormnim glioblastomom

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

1. prvo liječenje zajedno sa zračenjem (faza istodobnog liječenja)
2. zatim liječenje samo lijekom Temozolomid Sandoz (faza monoterapije).

U fazi istodobnog liječenja liječnik će započeti primjenu Temozolomida Sandoz u dozi od 75 mg/m² (uobičajena doza). Tu ćete dozu uzimati svakodnevno tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) u kombinaciji sa zračenjem. Doza Temozolomida Sandoz se može odgoditi ili prekinuti, ovisno o broju 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 Temozolomida Sandoz u fazi monoterapije razlikovat će se od prethodne faze.

Vaš liječnik će izračunati točnu dozu koja Vam je potrebna. Liječenje se može odvijati u ukupno 6 terapijskih razdoblja (ciklusa). Svaki ciklus traje 28 dana. Uzimat ćete novu dozu Temozolomida Sandoz jedanput na dan prvih 5 dana svakog ciklusa („dani doziranja“). Prva doza iznositi će

150 mg/m². Zatim slijede 23 dana bez uzimanja lijeka Temozolomid Sandoz. To čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

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

Bolesnici s tumorom koji se ponovno pojavio ili pogoršao (malignim gliomom, poput multiformnog glioblastoma ili anaplastičnog astrocitoma) koji uzimaju samo Temozolomid Sandoz

Ciklus liječenja Temozolomidom Sandoz traje 28 dana.

Uzimati ćete samo Temozolomid Sandoz 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 Temozolomida Sandoz biti će 200 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana. Ako ste prethodno liječeni kemoterapijom, prva doza Temozolomida Sandoz biti će 150 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana.

Zatim slijede 23 dana bez uzimanja Temozolomida Sandoz. To čini ukupno 28 dana terapijskog ciklusa.

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

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

Kako uzimati Temozolomid Sandoz

Uzmite propisanu dozu Temozolomida Sandoz 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 dospije u oči ili nos, isperite ih vodom.

Ovisno o propisanoj dozi, možda ćete morati zajedno uzimati više od jedne kapsule, koje mogu biti različite jačine (sadrže različitu količinu djelatne tvari u miligramima). Svaka jačina kapsule ima kapicu druge boje (vidjeti tablicu u nastavku).

Jačina	Boja kapice
Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule	zelena
Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule	žuta
Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule	ružičasta
Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule	plava
Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule	kestenjasta
Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule	bijela

Budite sigurni da ste u potpunosti razumjeli i zapamtili sljedeće:

1. koliko kapsula morate uzeti svakoga dana. Zamolite svog liječnika ili ljekarnika da Vam to zapiše (uključujući boju).
 2. 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 Sandoz točno onako kako Vam je rekao liječnik. Vrlo je važno da provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Pogreške u načinu uzimanja ovog lijeka mogu imati ozbiljne posljedice za zdravlje.

Ako uzmete više Temozolomida Sandoz nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Temozolomid Sandoz

Uzmite propuštenu dozu što je prije moguće tijekom istog dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s Vašim liječnikom što trebate učiniti. 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.

Obratite se svom liječniku **odmah** ako imate neki od sljedećih simptoma:

1. jaku alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) (koprivnjača, piskanje pri disanju ili druge tegobe s disanjem),
2. nekontrolirano krvarenje,
3. napadaje (konvulzije),
4. vrućicu,
5. zimice,
6. jaku glavobolju koja ne prestaje.

Liječenje Temozolomidom Sandoz može izazvati smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica. To može uzrokovati povećanu sklonost modricama ili krvarenju, anemiju (nedostatak 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 (aplastične anemije). Liječnik će Vam redovito kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio eventualne promjene i odlučiti je li potrebno specifično liječenje. U nekim slučajevima će smanjiti dozu Temozolomida Sandoz ili prekinuti liječenje.

U nastavku su navedene ostale prijavljene nuspojave:

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

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

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

- infekcije, infekcije usne šupljine, infekcija rana
- smanjen broj krvnih stanica (neutropenija, trombocitopenija, limfopenija)
- alergijska reakcija
- povišena razina šećera u krvi
- poremećaj pamćenja, depresija, tjeskoba, smetenost, nemogućnost bolesnika da zaspi ili spava

- poremećaj koordinacije i ravnoteže
- poteškoće s koncentracijom, promjena psihičkog stanja ili pozornosti, zaboravljivost
- omaglica, poremećaj osjeta, trnci, drhtavica, promjene osjeta okusa
- djelomičan gubitak vida, poremećaj vida, dvoslike, suhe ili bolne oči
- gluhoća, zvonjava u ušima, bol u uhu
- krvni ugrušak u plućima ili nogama, visok krvni tlak
- upala pluća, nedostatak zraka, bronhitis, kašalj, upala sinusa
- bol u želucu ili trbuhu, nadražen želudac/žgaravica, otežano gutanje
- suha koža, svrbež
- oštećenje mišića, mišićna slabost, bolovi u mišićima
- bolni zglobovi, bol u leđima
- učestalo mokrenje, poteškoće sa zadržavanjem mokraće
- vrućica, simptomi nalik gripi, bol, loše osjećanje, prehlada ili gripa
- zadržavanje tekućine, otečene noge
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
- oštećenje zbog zračenja.

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

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

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](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Temozolomid Sandoz

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 „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočice čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

Vrećica

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Obavijestite svog ljekarnika ako primijetite bilo kakvu promjenu izgleda kapsula.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Temozolomid Sandoz sadrži

1. Djelatna tvar je temozolomid.

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

2. Drugi sastojci kapsule su

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), indigo karmin (E 132), voda.
- *Tinta za označavanje:* šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), voda.

- *Tinta za označavanje:* šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), crveni željezov oksid (E 172), voda.
- *Tinta za označavanje:* šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), indigo karmin (E 132), voda.
- *Tinta za označavanje:* šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172), voda.
- *Tinta za označavanje:* šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule

- *Sadržaj kapsule:* bezvodna laktoza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat vrste A, tartaratna kiselina, stearatna kiselina.
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E 171), voda.
- *Tinta za označavanje:* sadrži šelak, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Kako Temozolomid Sandoz izgleda i sadržaj pakiranja

Bočica

Tvrde kapsule se nalaze u smeđim staklenim bočicama (staklo tipa 3) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračima za djecu. Svaka bočica sadrži 5 ili 20 kapsula. Bočice sadrže i vrećicu sa sredstvom za sušenje. Ne vadite vrećicu sa sredstvom za sušenje iz bočice. Nemojte je progutati.

Vrećica

Svaka tvrda kapsula je pojedinačno pakirana u vrećicu. Svaka kutija sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Temozolomid Sandoz 5 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa **zelenom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „5“.

Svaka je kapsula dugačka približno 15,8 mm.

Temozolomid Sandoz 20 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo sa **žutom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „20“.

Svaka je kapsula dugačka približno 11,4 mm.

Temozolomid Sandoz 100 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo s **ružičastom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „100“.

Svaka je kapsula dugačka približno 15,8 mm.

Temozolomid Sandoz 140 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo s prozirnom **plavom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „140“. Svaka je kapsula dugačka približno 19,3 mm.

Temozolomid Sandoz 180 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo s **kestenjastom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „180“. Svaka je kapsula dugačka približno 19,3 mm.

Temozolomid Sandoz 250 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule imaju bijelo tijelo s **bijelom kapicom** i označene su crnom tintom. Na kapici je otisnuta oznaka „TMZ“, a na tijelu oznaka „250“. Svaka je kapsula dugačka približno 21,4 mm.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacéutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

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

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

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

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Ostali izvori informacija

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