ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 5 mg kapsułki twarde
Temodal 20 mg kapsułki twarde
Temodal 100 mg kapsułki twarde
Temodal 140 mg kapsułki twarde
Temodal 180 mg kapsułki twarde
Temodal 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 132,8 mg bezwodnej laktozy.

20 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 182,2 mg bezwodnej laktozy.

100 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 175,7 mg bezwodnej laktozy.

140 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 246 mg bezwodnej laktozy.

180 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 316,3 mg bezwodnej laktozy.

250 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 154,3 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg kapsułki twarde (kapsułki).

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, zielone, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „5 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

20 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, żółte, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „20 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

100 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, różowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „100 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

140 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, niebieskie wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „140 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

180 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „180 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

250 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL". Na denku znajduje się napis „250 mg", logo Schering-Plough oraz dwa paski.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temodal jest wskazany w leczeniu:
- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii.
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temodal powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temodal podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.
Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1,5 x 10^9/l
- liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) ≤ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i temozolomidem

Toksyczność	TMZ przerwanie[a]	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	≥ 0,5 i < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Liczba płytek	≥ 10 i < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1,5 x 10^9/l, liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l, toksyczność pozahematologiczna wg CTC ≤ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była ≤ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1,5 x 10^9/l i liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać badania krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii		
Poziom dawki	Dawka temozolomidu (mg/m^2 pc./dobę)	Uwagi
–1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom[a]	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	< 1,0 x 10^9/l	patrz b
Liczba płytek	< 50 x 10^9/l	patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4.[b]

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.
b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:
- poziom dawki -1 (100 mg/m^2 pc.) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
  - po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję:

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii, temozolomid podaje się doustnie w dawce 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m^2 pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego temozolomid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Temodal kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).
Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest ≤ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów

z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu.
U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu. Bardzo wskazane jest aby były podane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały podczas poprzednich cykli leczenia ciężkie wymioty (Stopień 3. lub 4.) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9$/l a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9$/l. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9$/l, a liczba płytek $> 100 \times 10^9$/l. Jeśli podczas któregokolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9$/l lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9$/l, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m^2 pc., 150 mg/m^2 pc. i 200 mg/m^2 pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m^2 pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.
Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, produkt leczniczy Temodal nie powinien być stosowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitalem nie zmieniało klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m^2 pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Temodal u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła[a], kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica[†], opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[†], zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B[†], opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit[b]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny (ang. MDS, myelodysplastic syndrome), nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna[†], pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga[c]
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia[d],

Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem	
	parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia[e], ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota[f], zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha[g]
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa[†], śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha[h], dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby[†], uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból

Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem	
	pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, mennorrhagia, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy[i]
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[j], zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem[k]

[a] W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła
[b] W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit
[c] W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga
[d] W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa
[e] W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka
[f] W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna
[g] W tym ból ucha, dyskomfort ucha
[h] W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej
[i] W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa
[j] W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
[k] W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem
[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0.5 x 10^9/l) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10^9/l) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 4% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolomidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Chociaż ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m^2 pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O_6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N_7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

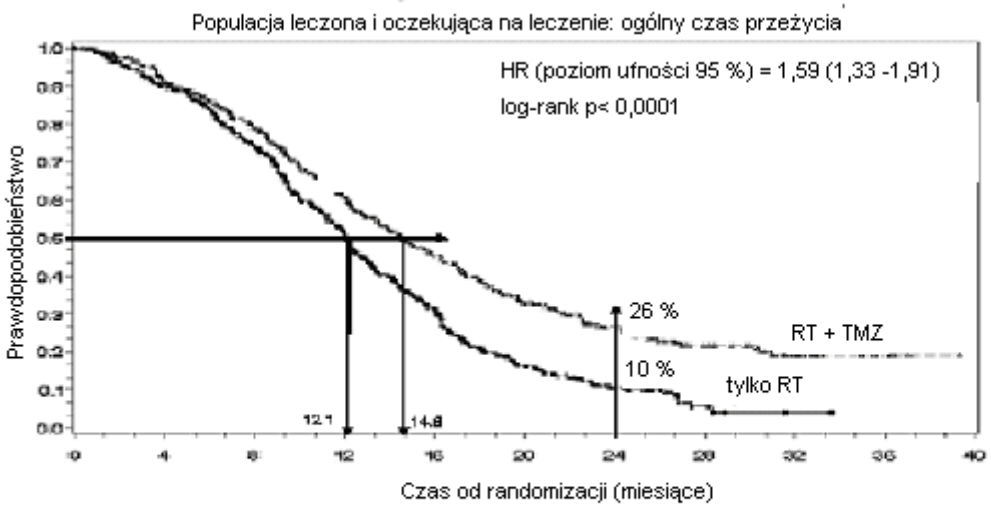
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią otrzymywali temozolomid (75 mg/m^2 pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150 - 200 mg/m^2 pc.). Temozolomid podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii skojarzonej z leczeniem temozolomidem konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W okresie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (poziom ufności 95% dla HR=1,33 –1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych temozolomidem. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% vs 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem. Skojarzenie radioterapii z podawaniem temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednakże, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenia w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których temozolomid podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność temozolomidu i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędowym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 8%, chi-kwadrat p = 0,008) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang p = 0,0063). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (test logarytmiczny rang p = 0,33). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat p = 0,019). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych

kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang p = < 0,01 do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów czas przeżycia po 6 miesiącach, dla całej badanej populacji wynosił 44%. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych temozolomid podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 – 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-amino-imidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O_6 i N_7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie
Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, temozolomid ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ^{14}C temozolomidu, średnie wydalanie ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja
Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30% AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja
Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Populacje szczególne
Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m^2 pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Amesa (salmonella) i aberacji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),

sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172),
indygotyna (E 132).

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

20 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172).

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

100 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek czerwony (E 172).

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

140 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
indygotyna (E 132).

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

180 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172),
żelaza tlenek czerwony (E 172).

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

250 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan.

Nadruk:
szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka składa się z polietylenu liniowego o małej gęstości (warstwa najbardziej wewnętrzna), aluminium i tereftalanu polietylenu.
Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą i znajduje się w pudełku tekturowym.
Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych, zapakowanych szczelnie w oddzielnych saszetkach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Temodal ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć go za pomocą mydła i wody.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się przechowywanie produktu leczniczego w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu leczniczego może spowodować śmierć dzieci.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

20 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

100 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

140 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

180 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

250 mg kapsułki twarde
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 stycznia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg temozolomidu.
Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka zawiera 55,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temodal jest wskazany w leczeniu:
- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii.
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temodal powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temodal podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się w dawce 75 mg/m^2 pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.
Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:
- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq$ 1,5 x 10^9/l

- liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) ≤ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i temozolomidem		
Toksyczność	TMZ przerwanie[a]	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	≥ 0,5 i < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Liczba płytek	≥ 10 i < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1,5 x 10^9/l, liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l, toksyczność pozahematologiczna wg CTC ≤ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była ≤ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1,5 x 10^9/l i liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać badania krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii		
Poziom dawki	Dawka temozolomidu (mg/m^2 pc./dobę)	Uwagi
–1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom[a]	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	< 1,0 x 10^9/l	patrz b
Liczba płytek	< 50 x 10^9/l	patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4.[b]

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.
b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:
- poziom dawki -1 (100 mg/m^2 pc.) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
  - po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję:

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii, temozolomid podaje się w dawce 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m^2 pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego temozolomid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji powinien być podawany **tylko we wlewie dożylnym.** Leku **nie należy** podawać w żaden inny sposób, taki jak dokanałowo, domięśniowo lub podskórnie.

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji można podawać z 0,9% chlorkiem sodu w tym samym podaniu dożylnym. Leku nie należy podawać z roztworami cukrów.

Odpowiednia dawka temozolomidu proszek do sporządzania roztworu do infuzji powinna być podawana dożylnie przy użyciu pompy w czasie 90 minut.

Podobnie jak w przypadku podobnych chemioterapeutyków, zalecana jest ostrożność w celu uniknięcia podania pozanaczyniowego. U pacjentów otrzymujących Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji obserwowano działania niepożądane w miejscu podania, które w większości były łagodne i krótkotrwałe. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano trwałego uszkodzenia tkanek (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Temodal dostępny jest w postaci twardych kapsułek (do stosowania doustnego). Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji, podawany dożylnie w czasie 90 minut jest biorównoważny z kapsułką twardą (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu kiedy limfopenia jest ≤ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu.
U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu. Bardzo wskazane jest aby były podane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały podczas poprzednich cykli leczenia ciężkie wymioty (Stopień 3. lub 4.) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9$/l a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9$/l. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9$/l, a liczba płytek $> 100 \times 10^9$/l. Jeśli podczas któregokolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9$/l lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9$/l, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m^2 pc., 150 mg/m^2 pc. i 200 mg/m^2 pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m^2 pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 55,2 mg sodu w fiolce, co odpowiada 2,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to wziąć pod uwagę przy stosowaniu u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitalem nie zmieniało klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych leków. Ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m^2 pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3).
Nie należy stosować produktu leczniczego Temodal u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka ludzkiego; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesięce po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych z twardymi kapsułkami.

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki,

i wysypka. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła[a], kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica[†], opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[†], zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B[†], opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit[b]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny (ang. MDS, myelodysplastic syndrome), nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna[†], pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga[c]
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	

Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia[d], parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia[e], ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota[f], zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha[g]
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa[†], śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha[h], dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby[†], uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry,

	nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, menorrhagia, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy[i]
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[j], zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem[k]

[a] W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła
[b] W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit
[c] W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga
[d] W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa
[e] W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka
[f] W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna
[g] W tym ból ucha, dyskomfort ucha
[h] W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej
[i] W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa
[j] W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
[k] W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem
[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofili obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0.5 x 10^9/l) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10^9/l) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 4% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolomidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Chociaż ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych po podaniu dożylnym

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji dostarcza równoważną dawkę temozolomidu oraz powoduje ekspozycję na temozolomid i aktywny metabolit MTIC, jak odpowiednia postać produktu leczniczego Temodal w kapsułkach twardych (patrz punkt 5.2). Działania niepożądane obserwowane w dwóch badaniach leku w postaci dożylnej (n=35), a które nie występowały w badaniach z użyciem leku w kapsułkach, to te związane z miejscem iniekcji: ból, podrażnienie, świąd, ocieplenie, obrzęk i rumień, jak również krwiak.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m^2 pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych

przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O_6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N_7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

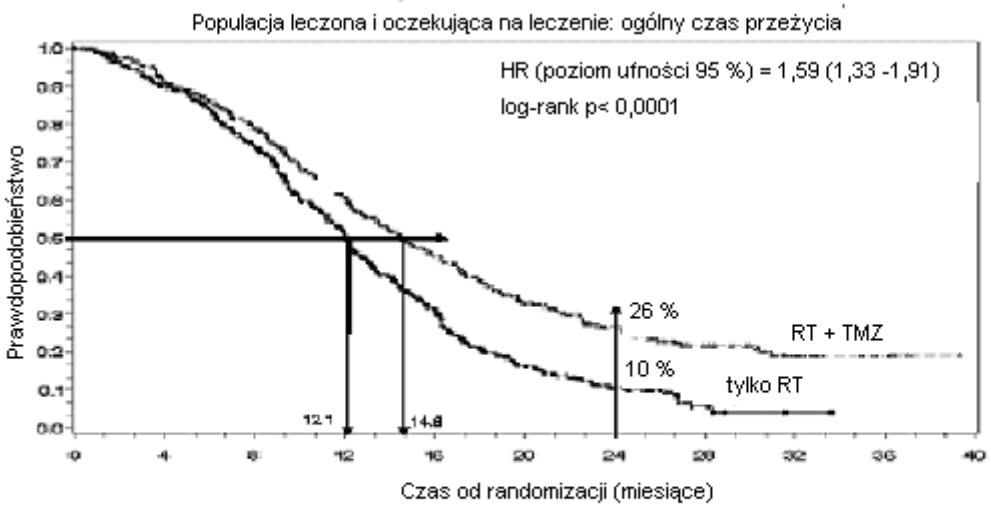
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią otrzymywali temozolomid (75 mg/m^2 pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150 - 200 mg/m^2 pc.). Temozolomid podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii skojarzonej z leczeniem temozolomidem konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W okresie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57%) grupy leczonej tylko radioterapią i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (poziom ufności 95% dla HR=1,33 –1,91) z testem logarytmicznym rang $p < 0,0001$ na korzyść pacjentów leczonych temozolomidem. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% vs 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem. Skojarzenie radioterapii z podawaniem temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednakże, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenia w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których temozolomid podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność temozolomidu i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędowym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 8%, chi-kwadrat p = 0,008) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang p = 0,0063). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (test logarytmiczny rang p = 0,33). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat p = 0,019). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych

kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang p = < 0,01 do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, n=162 (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów czas przeżycia po 6 miesiącach, dla całej badanej populacji wynosił 44%. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych temozolomid podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 – 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-amino-imidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O_6 i N_7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

W otwartym, dwuścieżkowym badaniu biorównoważności w układzie skrzyżowanym dotyczącym farmakokinetyki doustnej i dożylnej postaci temozolomidu u pacjentów z pierwotnymi zmianami złośliwymi centralnego układu nerwowego, Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji podawany przez 90 minut był biorównoważny dla wartości C_{max} i AUC temozolomidu i MTIC z produktem leczniczym Temodal w postaci twardych kapsułek, po podaniu dawki 150 mg/m^2. Średnie wartości C_{max} dla temozolomidu i MTIC wynosiły odpowiednio 7,4 µg/ml i 320 ng/ml, po 90-minutowym wlewie dożylnym. Średnie wartości AUC ($0 \rightarrow \infty$) dla temozolomidu i MTIC wynosiły odpowiednio 25 µg•h/ml i 1004 ng•h/ml.

Wchłanianie
Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, temozolomid ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ^{14}C temozolomidu, średnie wydalanie ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja
Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-

rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30% AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja
Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Populacje szczególne
Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m^2 pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Amesa (salmonella) i aberacji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

Dożylna postać leku powodowała miejscowe podrażnienie w miejscu iniekcji zarówno u królików, jak i szczurów.Podrażnienie było przejściowe i nie wiązało się z długotrwałym uszkodzeniem tkanki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Treonina
Polisorbat 80
Cytrynian sodu (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności farmaceutycznych leków, lek ten nie może być mieszany z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka: 4 lata

Po sporządzeniu roztworu: Po rozpuszczeniu chemiczna i fizyczna stabilność leku utrzymywana była przez 14 godzin w temperaturze 25°C, włączając czas wlewu.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien być użyty natychmiast. Jeżeli lek nie jest niezwłocznie zastosowany, za czas i warunki przechowywania w gotowości do użycia i warunki przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik i zwykle jest nie dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, pod warunkiem, że rozpuszczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C- 8°C)

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Czyste, fiolki ze szkła typu I zamknięte gumowymi korkami z bromobutylu i aluminiowymi nasadkami z osłonką koloru brzoskwiniowego na zatrzask. Każda fiolka zawiera 100 mg temozolomidu.

Temodal 2,5 mg/ml jest dostarczany w opakowaniach z 1 fiolką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zachować ostrożność w posługiwaniu się produktem leczniczym Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Wymagane jest użycie rękawiczek i technik aseptycznych.
W przypadku kontaktu produktu leczniczego Temodal 2,5 mg/ml ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć go za pomocą mydła i wody.

Każda fiolka musi zostać rozpuszczona w 41 ml sterylizowanej wody do iniekcji. Powstaje roztwór zawierający 2,5 mg/ml temozolomidu. Fiolki powinny być delikatnie odwirowane i niewstrząsane. Roztwór powinien zostać sprawdzony, nie można zastosować leku jeśli w fiolce widoczne są cząsteczki. Należy pobrać 40 ml sporządzonego roztworu, zgodnie z przepisaną dawką i przenieść do pustego worka infuzyjnego (PVC lub poliolefinowego) o objętości 250 ml. Należy dołączyć pompę infuzyjną do worka z lekiem, oczyścić rurkę i następnie kapturek. Temodal 2,5 mg/ml należy podawać **tylko** we wlewie dożylnym przez okres 90 minut.

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji można podawać z 0,9% chlorkiem sodu w tym samym podaniu dożylnym. Produktu leczniczego nie należy podawać z roztworami cukrów.

Ze względu na brak dodatkowych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami lub podawać jednocześnie przez to samo wkłucie.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 stycznia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 5 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/024 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/025 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 20 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/013 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/014 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 100 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/015 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/016 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 140 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/017 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/018 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 180 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/019 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/020 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 5 LUB 20 KAPSUŁEK TWARDYCH LEKU TEMODAL 250 mg ZAPAKOWANYCH SZCZELNIE W ODDZIELNYCH SASZETKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych w saszetkach
20 kapsułek twardych w saszetkach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/021 (5 kapsułek twardych)
EU/1/98/096/022 (20 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temodal 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 5 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 20 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 100 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 140 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 140 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 180 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 180 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZAWIERAJĄCĄ 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ LEKU TEMODAL 250 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temodal 250 mg kapsułki
temozolomidum
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 kapsułka

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg temozolomidu.
Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E-421), treonina, polisorbat 80, cytrynian sodu i kwas solny stężony (do ustalenia pH).
Zawartość sodu, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko podanie dożylne
Tylko do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Unikać zetknięcia ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Po rozpuszczeniu, można przechowywać roztwór przez 14 godzin w temperaturze 25°C, włączając czas infuzji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/023

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA NALEPKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg temozolomidu.
Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E-421), treonina, polisorbat 80, cytrynian sodu i kwas solny stężony.
Zawartość sodu, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
100 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne, tylko do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Unikać zetknięcia ze skórą, oczyma, nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Po rozpuszczeniu: można przechowywać roztwór przez 14 godzin w temperaturze 25°C, włączając czas infuzji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/096/023

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Temodal 5 mg kapsułki twarde
Temodal 20 mg kapsułki twarde
Temodal 100 mg kapsułki twarde
Temodal 140 mg kapsułki twarde
Temodal 180 mg kapsułki twarde
Temodal 250 mg kapsułki twarde
temozolomid (temozolomidum)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Temodal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temodal
3. Jak stosować lek Temodal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temodal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temodal i w jakim celu się go stosuje

Temodal zawiera substancję zwaną temozolomidem. Ten lek jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Temodal jest wskazany w leczeniu specyficznych postaci guzów mózgu:
- u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Temodal jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia), a następnie jako jedyny lek (okres monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temodal jest stosowany w leczeniu tego typu guzów, jeśli występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego po standardowym leczeniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temodal

Kiedy nie stosować leku Temodal
- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na dakarbazynę (lek przeciwnowotworowy, czasami nazywany DTIC). Do objawów reakcji alergicznych należy swędzenie, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- jeśli jest znacznie zmniejszona liczba niektórych komórek krwi (depresja szpiku kostnego), takich jak białe krwinki, płytki krwi. Krwinki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu infekcji i tworzeniu skrzepów zmniejszających krwawienie. Lekarz prowadzący zbada krew przed rozpoczęciem leczenia, aby upewnić się, że liczba tych krwinek jest wystarczająca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Temodal należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką,

- jeśli u pacjenta będącego pod ścisłą obserwacją, rozwija się ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustrój *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – PCP). Jeśli pacjent jest nowo zdiagnozowany (glejak wielopostaciowy) otrzyma lek Temodal w 42-dniowym schemacie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. W takim przypadku lekarz prowadzący zaleci stosowanie leków, które pomogą zapobiec rozwojowi tego typu zapalenia płuc (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało lub może występować obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Jest to konieczne, ponieważ lek Temodal może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą starannie badani przez lekarza, w celu wykrycia objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem lub podczas leczenia jest zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona liczba krwinek białych i płytek krwi lub problemy z krzepnięciem krwi. W takim przypadku lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku, przerwać lub zmienić leczenie. Może być konieczne zastosowanie innego leczenia.
  W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temodal.
  W czasie leczenia, w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temodal na krwinki, często będzie wykonywane badanie krwi.
- jeśli istnieje niewielkie ryzyko innych zmian w krwinkach, w tym białaczki.
- jeśli występują nudności i (lub) wymioty, które są bardzo częstymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Temodal (patrz punkt 4), lekarz prowadzący może przepisać leki zapobiegające wymiotom (przeciwwymiotne).
  Jeśli występują częste wymioty przed leczeniem lub w czasie leczenia, należy poprosić lekarza o najbardziej dogodną porę przyjmowania leku Temodal do czasu, kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli wymioty wystąpią po przyjęciu leku, nie należy przyjmować tego samego dnia drugiej dawki.
- jeśli wystąpi gorączka lub objawy infekcji, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat może być bardziej podatny na zakażenia, mieć zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli występują problemy z nerkami lub wątrobą, może być konieczne dostosowanie dawki leku Temodal.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania. Ilość danych o pacjentach w wieku powyżej 3 lat, którym podawano lek Temodal, jest ograniczona.

Temodal a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Temodal w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temodal i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Należy zakończyć karmienie piersią podczas leczenia lekiem Temodal.

Płodność męska
Temodal może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temodal powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynać dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesięce po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
W czasie otrzymywania leku Temodal może wystąpić uczucie zmęczenia lub senności. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki działanie tego leku na konkretny organizm nie zostanie poznane (patrz punkt 4).

Temodal zawiera laktozę
Ten lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Temodal zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Temodal

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie i czas trwania terapii

Lekarz prowadzący określa odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku Temodal. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy guz pojawił się ponownie i czy pacjent był wcześniej poddany chemioterapii. Aby zapobiec nudnościom i wymiotom lub je ograniczyć mogą być zalecone inne leki do stosowania przed i (lub) po przyjęciu leku Temodal.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:
U pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczenie będzie przebiegać w dwóch fazach:
- Temodal jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia)
- następnie pacjent jest leczony tylko lekiem Temodal (okres monoterapii).

W okresie skojarzonego leczenia lekarz prowadzący rozpocznie podawanie leku Temodal w dawce 75 mg/m^2 pc (zwykle stosowana dawka). Lek w zaleconej dawce pacjent przyjmuje codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku Temodal, opóźnieniu jego podawania lub przerwaniu leczenia.
Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby pacjent mógł się zregenerować.
Następnie, rozpocznie się okres monoterapii.

W okresie monoterapii, dawka i sposób podawania leku Temodal różni się od sposobu podawania w okresie leczenia skojarzonego. Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Pacjent będzie przyjmował tylko Temodal w nowej dawce przez pierwsze 5 dni każdego cyklu („dni stosowania leku"). Pierwsza dawka to 150 mg/m^2 pc. Następnie wystąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal. To w sumie daje 28-dniowy cykl leczenia.
Po dniu 28. rozpoczyna się kolejny cykl. Pacjent ponownie będzie przyjmował lek raz na dobę przez pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, dawka leku Temodal może być zmieniona lub stosowanie leku może zostać opóźnione, lub przerwane.

Pacjenci, u których występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego (glejak złośliwy taki jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny) przyjmujący jedynie lek Temodal:

Cykl leczenia lekiem Temodal obejmuje 28 dni.
Lek stosuje się raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Dawka dobowa zależy od tego czy uprzednio stosowano chemioterapię.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka leku Temodal będzie wynosiła 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemoterapię pierwsza dawka leku Temodal będzie wynosiła 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Następnie będzie 23-dniowa przerwa w podawaniu leku Temodal. To daje razem 28-dniowy cykl.

Po 28. dniu, rozpoczyna się następny cykl. Pacjent ponownie otrzymuje Temodal raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal.

Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu będzie wykonane badanie krwi, w celu oceny czy dawka leku Temodal nie wymaga dostosowania. W zależności od wyników badań krwi, lekarz prowadzący może dostosowywać dawkę w następnych cyklach.

Jak stosować lek Temodal

Należy przyjąć przepisaną dawkę leku Temodal raz na dobę, najlepiej codziennie o tej samej godzinie.

Lek należy stosować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed planowanym spożyciem śniadania. Należy połknąć kapsułkę (i) w całości, popijając szklanką wody. Nie należy otwierać, rozdrabniać ani rozgryzać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczami lub nosem. Jeśli przypadkowo nastąpi zetknięcie leku z oczami lub nosem, należy dokładnie umyć zanieczyszczoną powierzchnię.
W zależności od przepisanej dawki, pacjent może przyjmować więcej niż jedną kapsułkę na raz, również różnej mocy (zawartość substancji czynnej, w mg). Kolor wieczka kapsułki jest inny dla każdej mocy (patrz tabela niżej).

Moc	Kolor wieczka
Temodal **5 mg** kapsułki twarde	zielony
Temodal **20 mg** kapsułki twarde	żółty
Temodal **100 mg** kapsułki twarde	różowy
Temodal **140 mg** kapsułki twarde	niebieski
Temodal **180 mg** kapsułki twarde	pomarańczowy
Temodal **250 mg** kapsułki twarde	biały

Pacjent musi być pewny, że całkowicie zrozumiał i zapamiętał następuje zagadnienia:
- ile kapsułek każdej mocy musi przyjąć każdego dnia stosowania leku. Należy poprosić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.

Przed rozpoczęciem nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać instrukcję dotyczącą dawki od lekarza prowadzącego, gdyż może się ona różnić od dawki stosowanej w ostatnim cyklu.

Lek Temodal należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Temodal
Jeśli przypadkowo pacjent przyjmie więcej kapsułek leku Temodal niż to zostało zalecone, powinien natychmiast zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania leku Temodal
Pominiętą dawkę leku należy przyjąć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli lek nie został przyjęty w ciągu całego dnia, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi jakikolwiek z następujących objawów:
- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości) (pokrzywka, świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
- niekontrolowane krwawienia,
- drgawki (konwulsje),
- gorączka,
- dreszcze,
- ciężkie, nieprzemijające bóle głowy.

Leczenie lekiem Temodal może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to spowodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek), gorączkę i zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zwykle krótkotrwałe. W niektórych przypadkach może być długotrwałe i może prowadzić do bardzo ciężkiej postaci anemii (anemii aplastycznej). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest potrzebne specyficzne leczenie. W niektórych przypadkach dawka leku Temodal zostanie zmniejszona lub leczenie zostanie przerwane.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:
- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:
- zakażenia, zakażenia jamy ustnej
- zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
- reakcja alergiczna
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, splątanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
- zaburzenia koordynacji i równowagi
- trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapominanie
- zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
- częściowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, ból oczu
- głuchota, dzwonienie w uszach, ból ucha
- zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok

- ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
- sucha skóra, świąd
- uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
- ból stawów, ból pleców
- częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
- gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
- zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
- uszkodzenia popromienne

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:
- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
- zakażenia ran
- nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
- ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- nowotwory wtórne, w tym białaczka
- zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
- czerwone plamy pod skórą
- moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), małe stężenie potasu we krwi
- zmienność nastroju, halucynacje
- częściowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
- zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego
- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczanie się skóry, wykwity skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu
- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów
- suchość oczu

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Temodal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Należy poinformować farmaceutę w przypadku zauważenia zmian w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Temodal
Substancją czynną leku jest temozolomid.

Temodal 5 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
Temodal 20 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 20 mg temozolomidu.
Temodal 100 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 100 mg temozolomidu.
Temodal 140 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 140 mg temozolomidu.
Temodal 180 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 180 mg temozolomidu.
Temodal 250 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 250 mg temozolomidu.

Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy (patrz punkt 2 „Temodal zawiera laktozę”).
otoczka kapsułki:
Temodal 5 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172), indygotyna (E 132).
Temodal 20 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172).
Temodal 100 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek czerwony (E 172).
Temodal 140 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, indygotyna (E 132).
Temodal 180 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172).
Temodal 250 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan.
nadruk:
szelak, glikol propylenowy (E 1520), woda oczyszczona, amonu wodorotlenek, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Temodal i co zawiera opakowanie

Temodal 5 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz zielone, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „5 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.
Temodal 20 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz żołte, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „20 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.
Temodal 100 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz różowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „100 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.
Temodal 140 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz niebieske wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „140 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.
Temodal 180 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „180 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.
Temodal 250 mg kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz wieczko i oznakowane są

czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „250 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych (kapsułek) do doustnego stosowania, zapakowanych szczelnie w oddzielnych saszetkach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wytwórca
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji
temozolomid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Temodal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temodal
3. Jak stosować lek Temodal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temodal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temodal i w jakim celu się go stosuje

Temodal zawiera substancję zwaną temozolomidem. Ten lek jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Temodal jest wskazany w leczeniu specyficznych postaci guzów mózgu:
- u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Temodal jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia), a następnie jako jedyny lek (okres monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temodal jest stosowany w leczeniu tego typu guzów, jeśli występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego po standardowym leczeniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temodal

Kiedy nie stosować leku Temodal
- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na dakarbazynę (lek przeciwnowotworowy, czasami nazywany DTIC). Do objawów reakcji alergicznych należy swędzenie, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- jeśli jest znacznie zmniejszona liczba niektórych komórek krwi (depresja szpiku kostnego), takich jak białe krwinki, płytki krwi. Krwinki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu infekcji i tworzeniu skrzepów zmniejszających krwawienie. Lekarz prowadzący zbada krew przed rozpoczęciem leczenia, aby upewnić się, że liczba tych krwinek jest wystarczająca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Temodal należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką,
- jeśli u pacjenta będącego pod ścisłą obserwacją, rozwija się ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustrój *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – PCP). Jeśli pacjent jest nowo zdiagnozowany (glejak wielopostaciowy) otrzyma lek Temodal w 42-dniowym schemacie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. W takim przypadku lekarz

prowadzący zaleci stosowanie leków, które pomogą zapobiec rozwojowi tego typu zapalenia płuc (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało lub może występować obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Jest to konieczne, ponieważ lek Temodal może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą starannie badani przez lekarza, w celu wykrycia objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem lub podczas leczenia jest zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona liczba krwinek białych i płytek krwi lub problemy z krzepnięciem krwi. W takim przypadku lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku, przerwać lub zmienić leczenie. Może być konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temodal. W czasie leczenia, w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temodal na krwinki, często będzie wykonywane badanie krwi.
- jeśli istnieje niewielkie ryzyko innych zmian w krwinkach, w tym białaczki.
- jeśli występują nudności i (lub) wymioty, które są bardzo częstymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Temodal (patrz punkt 4), lekarz prowadzący może przepisać leki zapobiegające wymiotom (przeciwwymiotne).
- jeśli wystąpi gorączka lub objawy infekcji, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat może być bardziej podatny na zakażenia, mieć zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli występują problemy z nerkami lub wątrobą, może być konieczne dostosowanie dawki leku Temodal.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania. Ilość danych o pacjentach w wieku powyżej 3 lat, którym podawano lek Temodal, jest ograniczona.

Temodal a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Temodal w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temodal i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny i stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Należy zakończyć karmienie piersią podczas leczenia lekiem Temodal.

Płodność męska
Temodal może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temodal powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynać dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesięce po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
W czasie otrzymywania leku Temodal może wystąpić uczucie zmęczenia lub senności. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki działanie tego leku na konkretny organizm nie zostanie poznane (patrz punkt 4).

Temodal zawiera sód
Ten lek zawiera 55,2 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 2,8% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Temodal

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz prowadzący określa odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku Temodal. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy guz pojawił się ponownie i czy pacjent był wcześniej poddany chemioterapii. Aby zapobiec nudnościom i wymiotom lub je ograniczyć mogą być zalecone inne leki do stosowania przed i (lub) po przyjęciu leku Temodal.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:
U pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczenie będzie przebiegać w dwóch fazach:
- Temodal jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia)
- następnie pacjent jest leczony tylko lekiem Temodal (okres monoterapii).

W okresie skojarzonego leczenia lekarz prowadzący rozpocznie podawanie leku Temodal w dawce 75 mg/m^2 pc (zwykle stosowana dawka). Lek w zaleconej dawce pacjent przyjmuje codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku Temodal, opóźnieniu jego podawania lub przerwaniu leczenia.
Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby pacjent mógł się zregenerować.
Następnie, rozpocznie się okres monoterapii.

W okresie monoterapii, dawka i sposób podawania leku Temodal różni się od sposobu podawania w okresie leczenia skojarzonego. Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Pacjent będzie przyjmował tylko Temodal w nowej dawce przez pierwsze 5 dni każdego cyklu („dni stosowania leku"). Pierwsza dawka to 150 mg/m^2 pc. Następnie wystąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal. To w sumie daje 28-dniowy cykl leczenia.
Po dniu 28. rozpoczyna się kolejny cykl. Pacjent ponownie będzie przyjmował lek raz na dobę przez pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, dawka leku Temodal może być zmieniona lub stosowanie leku może zostać opóźnione, lub przerwane.

Pacjenci, u których występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego (glejak złośliwy taki jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny) przyjmujący jedynie lek Temodal:

Cykl leczenia lekiem Temodal obejmuje 28 dni.

Lek stosuje się raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Dawka dobowa zależy od tego czy uprzednio stosowano chemioterapię.
Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka leku Temodal będzie wynosiła 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemoterapię pierwsza dawka leku Temodal będzie wynosiła 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni.

Następnie będzie 23-dniowa przerwa w podawaniu leku Temodal. To daje razem 28-dniowy cykl.

Po 28. dniu, rozpoczyna się następny cykl. Pacjent ponownie otrzymuje Temodal raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w stosowaniu leku Temodal.

Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu będzie wykonane badanie krwi, w celu oceny czy dawka leku Temodal nie wymaga dostosowania. W zależności od wyników badań krwi, lekarz prowadzący może dostosowywać dawkę w następnych cyklach.

Sposób podawania leku Temodal
Temodal jest podawany przez lekarza w kroplówce (infuzja dożylna) do żyły przez około 90 minut. Nie można stosować innego rodzaju wlewu niż dożylny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Temodal
Lek jest podawany przez profesjonalny personel medyczny. Dlatego też, jest małoprawdopodobne, żeby pacjent otrzymał wiekszą dawkę, niż jest to zalecane. Jednakże, w przypadkach, gdy się to stanie, odpowiednie leczenie zostanie natychmiast wdrożone.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi jakikolwiek z następujących objawów:
- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości) (pokrzywka, świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
- niekontrolowane krwawienia,
- drgawki (konwulsje),
- gorączka,
- dreszcze,
- ciężkie, nieprzemijające bóle głowy.

Leczenie lekiem Temodal może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to spowodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek), gorączkę i zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zwykle krótkotrwałe. W niektórych przypadkach może być długotrwałe i może prowadzić do bardzo ciężkiej postaci anemii (anemii aplastycznej). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest potrzebne specyficzne leczenie. W niektórych przypadkach dawka leku Temodal zostanie zmniejszona lub leczenie zostanie przerwane.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:
- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:
- zakażenia, zakażenia jamy ustnej
- zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
- reakcja alergiczna
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, splątanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
- zaburzenia koordynacji i równowagi
- trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapominanie
- zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
- częściowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, ból oczu

- głuchota, dzwonienie w uszach, ból ucha
- zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok
- ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
- sucha skóra, świąd
- uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
- ból stawów, ból pleców
- częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
- gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
- zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
- uszkodzenia popromienne

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:
- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
- zakażenia ran
- nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
- ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- nowotwory wtórne, w tym białaczka
- zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
- czerwone plamy pod skórą
- moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), małe stężenie potasu we krwi
- zmienność nastroju, halucynacje
- częściowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
- zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego
- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczanie się skóry, wykwity skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu
- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów
- suchość oczu

Temodal proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dodatkowo, do działań niepożądanych wymienionych powyżej, podczas stosowania leku Temodal proszek do sporządzania roztworu do infuzji, mogą pojawić się również: ból, podrażnienie, swędzenie, ocieplenie, opuchlizna lub zaczerwienie w miejscu wstrzyknięcia; również siniaki (krwiak).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Temodal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C- 8°C).

Po przygotowaniu leku do infuzji (rozpuszczeniu), roztwór może być przechowywany w temperaturze pokojowej (25°C) do 14 godzin, włączając czas wlewu.
Nie należy stosować sporządzonego roztworu jeśli jest przebarwiony lub widoczne są w nim cząsteczki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Temodal

Substancją czynną leku jest temozolomid. Każda fiolka zawiera 100 mg temozolomidu. Po przygotowaniu, każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg/ml temozolomidu.

Pozostałe składniki to: mannitol (E421), treonina, polisorbat 80, cytrynian sodu (w celu dostosowania pH) i kwas solny stężony (w celu dostosowania pH) (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Temodal i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest to biały proszek. Temodal jest dostępny w szklanych fiolkach z gumowymi korkami z butylu i aluminiowymi kapslami z osłonką na zatrzask.
W każdym opakowaniu jest 1 fiolka zawierająca 100 mg temozolomidu.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wytwórca
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Należy zachować ostrożność w posługiwaniu się lekiem Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Wymagane jest użycie rękawiczek i technik aseptycznych. W przypadku kontaktu leku Temodal 2,5 mg/ml ze skórą lub błoną śluzową, należy lek natychmiast i całkowicie zmyć przy użyciu mydła i wody.

Każda fiolka musi zostać rozpuszczona w 41 ml sterylizowanej wody do iniekcji. Powstaje roztwór zawierający 2,5 mg/ml temozolomidu. Fiolki powinny być delikatnie odwirowane i niewstrząsane. Roztwór powinien zostać sprawdzony, nie można zastosować leku jeśli w fiolce widoczne są cząsteczki. Rozpuszczony produkt musi być użyty w ciągu 14 godzin, włączając czas wlewu.

Należy pobrać 40 ml sporządzonego roztworu, zgodnie z przepisaną dawką i przenieść do pustego worka infuzyjnego (PVC lub poliolefinowego) o objętości 250 ml. Należy dołączyć pompę infuzyjną do worka z lekiem, oczyścić rurkę i następnie kapturek. Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać **tylko** we wlewie dożylnym przez okres 90 minut.

Temodal 2,5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji można podawać z 0,9% chlorkiem sodu w tym samym podaniu dożylnym. Leku nie należy podawać z roztworami cukrów.

Ze względu na brak dodatkowych danych dotyczących zgodności farmaceutycznej tego leku, nie należy mieszać go z innymi lekami lub podawać jednocześnie przez to samo wkłucie.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.