

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly
Temodal 20 mg tvrdé kapsuly
Temodal 100 mg tvrdé kapsuly
Temodal 140 mg tvrdé kapsuly
Temodal 180 mg tvrdé kapsuly
Temodal 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 132,8 mg bezvodej laktózy.

20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 182,2 mg bezvodej laktózy.

100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 175,7 mg bezvodej laktózy.

140 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 246 mg bezvodej laktózy.

180 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 316,3 mg bezvodej laktózy.

250 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 154,3 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

5 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný zelený vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „5 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

20 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný žltý vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „20 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

100 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný ružový vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „100 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

140 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, modrý vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „140 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

180 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný oranžový vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „180 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

250 mg tvrdá kapsula (kapsula)

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „250 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temodal je indikovaný na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temodal majú predpisovať iba lekári skúsení v onkologickej liečbe nádorov mozgu.

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne po dobu 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Dávku sa neodporúča znižovať, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, na základe kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ možno pokračovať po dobu 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledovné podmienky:

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

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

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

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

Fáza monoterapie

Štyri týždne po ukončení súbežnej fázy TMZ + RT sa TMZ podáva až do 6 cyklov ako monoterapia. Dávka v 1. cykle (monoterapie) je 150 mg/m² raz denne počas 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby. Na začiatku 2. cyklu sa dávka zvýši na 200 mg/m², ak CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania) za 1. cyklus je ≤ 2 . stupeň, absolútny počet neutrofilov (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov je $\geq 100 \times 10^9/l$. Ak sa v 2. cykle dávka nezvýšila, nemá sa zvyšovať ani v nasledujúcich cykloch. Ak sa dávka už raz zvýšila, zostáva 200 mg/m² denne počas prvých 5 dní v každom nasledujúcom cykle, s výnimkou objavenia sa toxicity. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie sa má riadiť podľa Tabuliek 2 a 3.

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

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok alebo prerušovanie liečby TMZ počas liečby monoterapiou</i>		
Toxicita	Zníženie TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Ukončenie TMZ
Absolútny počet neutrofilov	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Pozri poznámku pod čiarou b
Počet trombocytov	< 50 x 10 ⁹ /l	Pozri poznámku pod čiarou b
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4 ^b . stupňa

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: TMZ sa má prerušiť ak:

- pri stupni dávkovania -1 (100 mg/m²) stále pretrvávajú neakceptovateľná toxicita
- sa po znížení dávky objaví rovnaká nehematologická toxicita 3. stupňa (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. Pacientom, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou, sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje prerušenie liečby na 23 dní (spolu 28 dní). U pacientov, ktorí predtým boli liečení chemoterapiou, je úvodná dávka 150 mg/m² raz denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² raz denne počas 5 dní, ak sa neobjaví hematologická toxicita (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene alebo obličiek

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

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Temodal tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportúnne infekcie a reaktivácia infekcií

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

Herpetická meningoencefalitída

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

Pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

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

Hepatotoxicita

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

Malignity

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

Antiemetická liečba

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

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

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

Laboratórne parametre

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

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti (> 70 rokov)

Zdá sa, že starší pacienti sú zvýšene ohrození neutropéniou a trombocytopéniou oproti pacientom mladším. Preto sa má starším pacientom venovať zvláštna starostlivosť, ak sa im podáva TMZ.

Pacienti ženského pohlavia

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

Pacienti mužského pohlavia

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

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Keďže nie je možné vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temodal sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaniach fázy II, nemešlo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondasetrónu, antagonistov H_2 -receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou sa spájalo s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírensu TMZ.

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne údaje u gravidných žien. V predklinických štúdiách na potkanoch a králikoch, ktoré dostávali 150 mg/m² TMZ sa dokázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozri časť 5.3). Temodal sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Laktácia

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

Ženy vo fertilnom veku

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

Plodnosť u mužov

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Skúsenosti z klinického skúšania

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom	
Infekcie a nákazy	
Časté:	infekcie, <i>herpes zoster</i> , faryngitída ^a , orálna kandidóza
Menej časté:	oportúnne infekcie (vrátane PCP), sepsa [†] , herpetická meningoencefalitída [†] , infekcia CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B [†] , <i>herpes simplex</i> , reaktivácia infekcie, infekcia v rane, gastroenteritída ^b
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Menej časté:	myelodysplastický syndróm (MDS), sekundárne malignity vrátane myeloidnej leukémie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia, lymfopénia, leukopénia, anémia
Menej časté:	dlhotrvajúca pancytopenia, aplastická anémia [†] , pancytopenia, petechie
Poruchy imunitného systému	
Časté:	alergická reakcia
Menej časté:	anafylaxia

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom	
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Cushingoidný stav ^c
Menej časté:	diabetes insipidus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	anorexia
Časté	hyperglykémia
Menej časté:	hypokaliémia, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	kŕče, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramídová porucha, parosmia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, senzorická porucha, nezvyčajná koordinácia
Poruchy oka	
Časté:	hemianopia, rozmazané videnie, porucha zraku ^e , výpadok v zornom poli, diplopia, bolesť oka
Menej časté:	znížená zraková ostrosť, suché oči
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolesť ucha ^g
Menej časté:	porucha sluchu, zvýšená citlivosť na hluk, zápal stredného ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	krvácanie, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, hypertenzia
Menej časté:	mozgové krvácanie, sčervenenie, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	pneumónia, dyspnoe, sinusitída, bronchitída, kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté:	zlyhanie dýchania [†] , intersticiálna pneumonitída/pneumonitída, pľúcna fibróza, nosová kongescia

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	hnačka, zápcha, nauzea, vracanie
Časté:	stomatitída, bolesť brucha ^h , dyspepsia, dysfágia
Menej časté:	abdominálna distenzia, inkontinencia stolice, gastrointestinálna porucha, hemoroidy, sucho v ústach
Poruchy pečene a žľových ciest	
Menej časté:	zlyhanie pečene [†] , poškodenie pečene, hepatitída, cholestáza, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	vyrážka, alopecia
Časté:	erytém, suchá koža, pruritus
Menej časté:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, angioedém, multiformný erytém, erythrodermia, exfoliácia kože, fotosenzitívna reakcia, urtikária, exantém, dermatitída, zvýšené potenie, nezvyčajná pigmentácia
Neznáme:	lieková reakcia s eozinofiou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	myopatia, svalová slabosť, artralgia, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	zvýšená frekvencia močenia, inkontinencia moču
Menej časté:	dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	krvácanie z pošvy, menoragia, amenorea, vaginitída, bolesť prsníka, impotencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	únava
Časté:	horúčka, príznaky podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, bolesť, edém, periférny edém ⁱ
Menej časté:	zhoršenie stavu, zimnica, opuch tváre, zmena farby jazyka, smäd, ochorenie zubov
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	zvýšenie pečeňových enzýmov ^j , zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	zvýšenie gamaglutamyltransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	radiačné poškodenie ^k

^a vrátane faryngitídy, nazofaryngeálnej faryngitídy, streptokokovej faryngitídy

^b vrátane gastroenteritídy, vírusovej gastroenteritídy

^c vrátane Cushingoidného stavu, Cushingovho syndrómu

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom

- ^d vrátane neuropatie, periférnej neuropatie, polyneuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie
- ^e vrátane poruchy zraku, poruchy oka
- ^f vrátane hluchoty, bilaterálnej hluchoty, neurosenzorickej hluchoty, unilaterálnej hluchoty
- ^g vrátane bolesti ucha, diskomfortu v uchu
- ^h vrátane bolesti brucha, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, abdominálneho diskomfortu
- ⁱ vrátane periférneho edému, periférneho opuchu
- ^j vrátane zvýšených výsledkov vyšetrenia činnosti pečene, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny pečeneých enzýmov
- ^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože
- [†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

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

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U pacientov sa klinicky hodnotili dávky 500, 750, 1 000 a 1 250 mg/m² (celková dávka na cyklus počas 5 dní). Toxicita limitujúca dávku bola hematologická a táto sa hlásila pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že bude závažnejšia pri vyšších dávkach. Jeden pacient sa predávkoval užitím dávky 10 000 mg (celková dávka v jednom cykle počas 5 dní). Nežiaduce reakcie hlásené pri tomto predávkovaní boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú záznamy o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku po dobu viac ako 5 dní liečby (až do 64 dní), pričom hlásené nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene s infekciou alebo bez nej, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a pretrvávali dlhšiu dobu a skončili sa smrťou. V prípade predávkovania je potrebné hematologické vyšetrenie. V prípade potreby sa majú vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že cytotoxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia na pozícii O⁶ guanínu, spolu s ďalšou alkyláciou na pozícii N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa rozvinú následne, pravdepodobne zapríčiňuje aberantná oprava metylovaného aduktu.

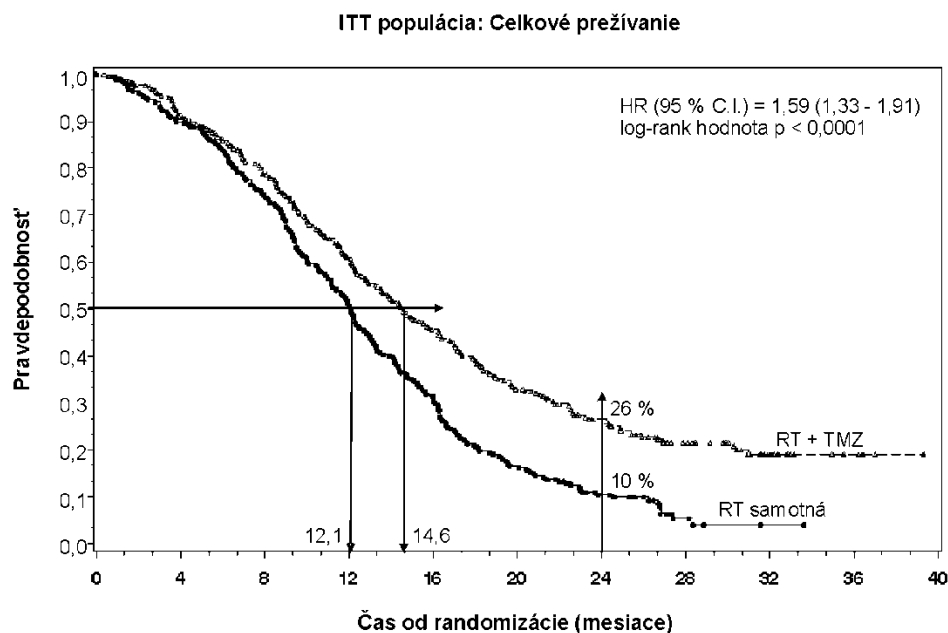
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 pacientov bolo randomizovaných tak, aby dostávali buď TMZ + RT (n=287), alebo RT samotnú (n = 286). Pacienti v ramene TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) raz denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, po dobu 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. – 5. deň počas každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov a začínalo sa s ňou 4 týždne po ukončení RT. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali len RT. Počas RT a aj kombinovanej liečby TMZ sa vyžadovala profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

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



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

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

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

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

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

Rekurentný anaplastický astrocytóm

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Eliminácia

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Pediatrickí pacienti mali vyššie AUC ako dospelí pacienti; avšak maximálna tolerovaná dávka (MTD) bola 1 000 mg/m²/cyklus u detí aj u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

5 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný,
žltý oxid železitý (E 172),
indigokarmín (E 132).

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),

čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

20 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný,
žltý oxid železitý (E 172).

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),
čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

100 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný,
červený oxid železitý (E 172).

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),
čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

140 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný,
indigokarmín (E 132).

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),
čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

180 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný,
žltý oxid železitý (E 172),
červený oxid železitý (E 172).

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),
čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

250 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína,
oxid titaničitý (E 171),
laurylsíran sodný.

Potlač:

šelak,
propylénglykol (E 1520),
čistená voda,
hydroxid amónny,
hydroxid draselný,
čierny oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká sa skladajú z lineárneho polyetylénu s nízkou hustotou (najvnútornejšia vrstva), hliníka a polyetyléntereftalátu.

Každé vrecko obsahuje 1 tvrdú kapsulu a dodáva sa v papierovej škatuli.

Škatuľa obsahuje 5 alebo 20 tvrdých kapsúl jednotlivo uzatvorených vo vreckách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg tvrdé kapsuly

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. január 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. december 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg temozolomidu.

1 ml infúzneho roztoku obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg temozolomidu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 55,2 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temodal je indikovaný na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temodal majú predpisovať iba lekári skúsení v onkologickej liečbe nádorov mozgu.

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Súbežná fáza

TMZ sa podáva v dávke 75 mg/m² denne po dobu 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Dávku sa neodporúča znižovať, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, na základe kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ možno pokračovať po dobu 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count –ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$

- celkové kritériá toxicity (Common Toxicity Criteria – CTC) nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania) ≤ 1 . stupeň.

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

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

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

Fáza monoterapie

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

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

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok alebo prerušovanie liečby TMZ počas liečby monoterapiou</i>		
Toxicita	Zníženie TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Ukončenie TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4 ^b . stupňa

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: TMZ sa má prerušiť ak:

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

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. Pacientom, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou, sa TMZ podáva v dávke 200 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje prerušenie liečby na 23 dní (spolu 28 dní). U pacientov, ktorí predtým boli liečení chemoterapiou, je úvodná dávka 150 mg/m² raz denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² raz denne počas 5 dní, ak sa neobjaví hematologická toxicita (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene alebo obličiek

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

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok sa musí podávať **iba intravenóznou infúziou**. **Nesmie** sa aplikovať iným spôsobom podávania, ako je intratekálne, intramuskulárne alebo subkutánne podanie. Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok sa môže podať tou istou intravenóznou sústavou spolu s injekčným roztokom 0,9% chloridu sodného. Je nekompatibilný s roztokmi dextrózy.

Príslušná dávka TMZ sa má podať intravenózne použitím infúznej pumpy počas 90 minút.

Ako pri iných podobných chemoterapeutikách, odporúča sa opatrnosť, aby sa zabránilo extravazácii. U pacientov, ktorí dostávali Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok sa hlásili lokálne nežiaduce reakcie v mieste vpichu injekcie, ktoré boli väčšinou mierne a rýchlo odzneli. Predklinické štúdie nedokázali trvalé poškodenie tkaniva (pozri časti 4.8 a 5.3)

Temodal je dostupný aj vo forme tvrdých kapsúl (na vnútorné použitie). Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok, ktorý sa aplikuje intravenózne infúziou počas 90 minút, je bioekvivalentný podaniu vo forme tvrdých kapsúl (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportúnne infekcie a reaktivácia infekcií

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

Herpetická meningoencefalitída

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

Pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

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

Hepatotoxicita

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

Malignity

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

Antiemetická liečba

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

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

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

Laboratórne parametre

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

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti (>70 rokov)

Zdá sa, že starší pacienti sú zvýšene ohrození neutropéniou a trombocytopéniou oproti pacientom mladším. Preto sa má starším pacientom venovať zvláštna starostlivosť, ak sa im podáva TMZ.

Pacienti ženského pohlavia

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

Pacienti mužského pohlavia

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

Sodík

Tento liek obsahuje 55,2 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Má sa to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaniach fázy II, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondasetrónu, antagonistov H₂-receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou sa spájalo s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírensu TMZ.

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne údaje u gravidných žien. V predklinických štúdiách na potkanoch a králikoch, ktoré dostávali 150 mg/m² TMZ a dokázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozri časť 5.3). Temodal sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Laktácia

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

Ženy vo fertilnom veku

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

Plodnosť u mužov

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Skúsenosti z klinického skúšania s tvrdými kapsulami

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom	
Infekcie a nákazy	
Časté:	infekcie, <i>herpes zoster</i> , faryngitída ^a , orálna kandidóza
Menej časté:	oportúnne infekcie (vrátane PCP), sepsa [†] , herpetická meningoencefalitída [†] , infekcia CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej CMV, reaktivácia infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B [†] , <i>herpes simplex</i> , reaktivácia infekcie, infekcia v rane, gastroenteritída ^b
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Menej časté:	myelodysplastický syndróm (MDS), sekundárne malignity vrátane myeloidnej leukémie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia, lymfopénia, leukopénia, anémia
Menej časté:	dlhotrvajúca pancytopenia, aplastická anémia [†] , pancytopenia, petechie
Poruchy imunitného systému	
Časté:	alergická reakcia
Menej časté:	anafylaxia
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Cushingoidný stav ^c
Menej časté:	diabetes insipidus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	anorexia
Časté	hyperglykémia
Menej časté:	hypokaliémia, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy

<i>Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom</i>	
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	kŕče, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramídová porucha, parosmia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, senzorická porucha, nezvyčajná koordinácia
Poruchy oka	
Časté:	hemianopia, rozmazané videnie, porucha zraku ^e , výpadok v zornom poli, diplopia, bolesť oka
Menej časté:	znížená zraková ostrosť, suché oči
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolesť ucha ^g
Menej časté:	porucha sluchu, zvýšená citlivosť na hluk, zápal stredného ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	krvácanie, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, hypertenzia
Menej časté:	mozgové krvácanie, sčervenenie, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	pneumónia, dyspnoe, sinusitída, bronchitída, kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté:	zlyhanie dýchania [†] , intersticiálna pneumonitída/pneumonitída, pľúcna fibróza, nosová kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	hnačka, zápcha, nauzea, vracanie
Časté:	stomatitída, bolesť brucha ^h , dyspepsia, dysfágia
Menej časté:	abdominálna distenzia, inkontinencia stolice, gastrointestinálna porucha, hemoroidy, sucho v ústach

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom	
Poruchy pečene a žľových ciest	
Menej časté:	zlyhanie pečene [†] , poškodenie pečene, hepatitída, cholestáza, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	vyrážka, alopecia
Časté:	erytém, suchá koža, pruritus
Menej časté:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, angioedém, multiformný erytém, erythrodermia, exfoliácia kože, fotosenzitívna reakcia, urtikária, exantém, dermatitída, zvýšené potenie, nezvyčajná pigmentácia
Neznáme:	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	myopatia, svalová slabosť, artralgia, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	zvýšená frekvencia močenia, inkontinencia moču
Menej časté:	dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	krvácanie z pošvy, menoragia, amenorea, vaginitída, bolesť prsníka, impotencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	únava
Časté:	horúčka, príznaky podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, bolesť, edém, periférny edém ⁱ
Menej časté:	zhoršenie stavu, zimnica, opuch tváre, zmena farby jazyka, smäd, ochorenie zubov
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	zvýšenie pečenných enzýmov ^j , zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	zvýšenie gamaglutamyltransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	radiačné poškodenie ^k

^a vrátane faryngitídy, nazofaryngeálnej faryngitídy, streptokokovej faryngitídy

^b vrátane gastroenteritídy, vírusovej gastroenteritídy

^c vrátane Cushingoidného stavu, Cushingovho syndrómu

^d vrátane neuropatie, periférnej neuropatie, polyneuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie

^e vrátane poruchy zraku, poruchy oka

^f vrátane hluchoty, bilaterálnej hluchoty, neurosenzorickej hluchoty, unilaterálnej hluchoty

^g vrátane bolesti ucha, diskomfortu v uchu

^h vrátane bolesti brucha, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, abdominálneho diskomfortu

ⁱ vrátane periférneho edému, periférneho opuchu

^j vrátane zvýšených výsledkov vyšetrenia činnosti pečene, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny pečenných enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených temozolomidom

† vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

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

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

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

Skúsenosti z klinického skúšania s IV

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok dodáva ekvivalentnú dávku TMZ a má ekvivalentnú expozíciu TMZ a jeho aktívneho metabolitu MTIC ako zodpovedá tvrdým kapsulám Temodalu (pozri časť 5.2). Nežiaduce reakcie hlásené počas dvoch štúdií s intravenóznou liekovou formou (n=35), no nie zo štúdií používajúcich tvrdé kapsuly, boli v mieste vpichu infúzie: bolesť, podráždenie, svrbenie, pocit tepla, opuch a erytém ako aj hematóm.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov sa klinicky hodnotili dávky 500, 750, 1 000 a 1 250 mg/m² (celková dávka na cyklus počas 5 dní). Toxicita limitujúca dávku bola hematologická a táto sa hlásila pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že bude závažnejšia pri vyšších dávkach. Jeden pacient sa predávkoval užitím dávky 10 000 mg (celková dávka v jednom cykle počas 5 dní). Nežiaduce reakcie hlásené pri tomto predávkovaní boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú záznamy o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku po dobu viac ako 5 dní liečby (až do 64 dní), pričom hlásené nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene s infekciou alebo bez nej, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a pretrvávali dlhšiu dobu a skončili sa smrťou. V prípade predávkovania je potrebné hematologické vyšetrenie. V prípade potreby sa majú vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že cytotoxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia na pozícii O⁶ guanínu, spolu s ďalšou alkyláciou na pozícii N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa rozvinú následne, pravdepodobne zapríčiňuje aberantná oprava metylovaného aduktu.

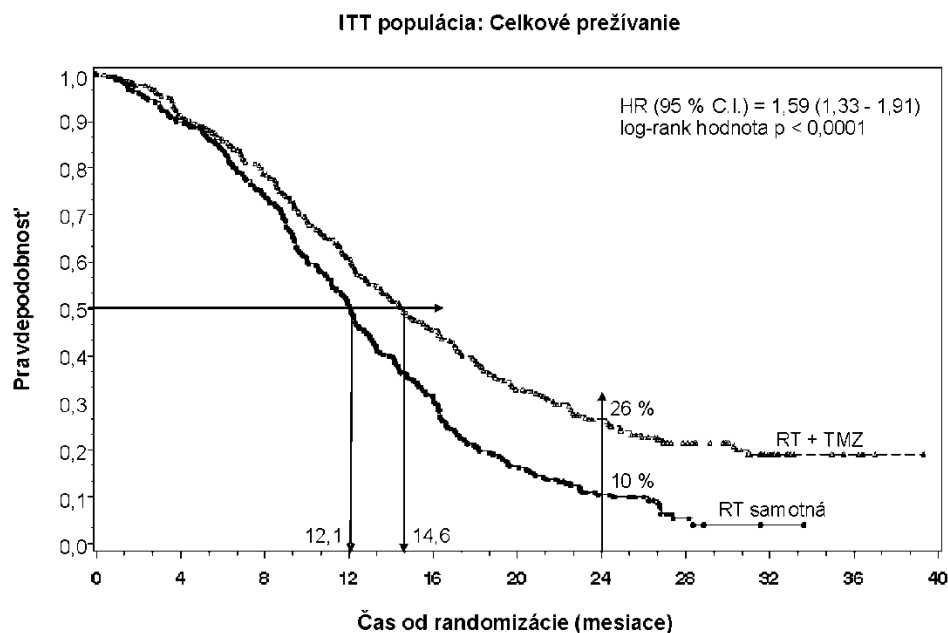
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 pacientov bolo randomizovaných tak, aby dostávali buď TMZ + RT (n=287), alebo RT samotnú (n = 286). Pacienti v ramene TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) raz denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, po dobu 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. – 5. deň počas každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov a začínalo sa s ňou 4 týždne po ukončení RT. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali len RT. Počas RT a aj kombinovanej liečby TMZ sa vyžadovala profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

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



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

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

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

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

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

Rekurentný anaplastický astrocytóm

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

V otvorenej, dvojdobovej skríženej bioekvivalenčnej štúdii farmakokinetiky perorálneho a intravenózneho TMZ u pacientov s primárnymi malignitami CNS sa zistilo, že C_{max} a AUC TMZ a MTIC po podaní Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok počas 90 minút sú bioekvivalentné s Temodalom tvrdými kapsulami po podaní dávky 150 mg/m². Po 90 minútovej intravenózne infúzii boli priemerné hodnoty C_{max} TMZ a MTIC 7,4 µg/ml a 320 ng/ml (v uvedenom poradí). Priemerné hodnoty AUC (0→∞) TMZ a MTIC boli 25 µg•h/ml a 1,004 ng•h/ml (v uvedenom poradí).

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Eliminácia

Polčas ($t_{1/2}$) v plazme je približne 1,8 hodín. Hlavnou cestou vylučovania ¹⁴C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % dávky v nezmenenej forme v priebehu 24

hodín. Zvyšok sa vylúči ako kyselina temozolomidová, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) alebo ako neidentifikované polárne metabolity.

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Pediatrickí pacienti mali vyššie AUC ako dospelí pacienti; avšak maximálna tolerovaná dávka (MTD) bola 1 000 mg/m²/cyklus u detí aj u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Intravenózna lieková forma vyvolala u králikov aj potkanov lokálne podráždenie v mieste vpichu injekcie. Podráždenie bolo prechodné a nespájalo sa s dlhodobým poškodením tkaniva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)

Treonín

Polysorbát 80

Trinátriumcitrát (na úpravu pH)

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 4 roky

Rekonštituovaný roztok:

Po rekonštitúcii sa dokázala chemická a fyzikálna stabilita 14 hodín pri 25 °C vrátane času na podanie infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť preberá používateľ pri stanovení času uchovávania a podmienok pred použitím a tie zvyčajne nesmú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak došlo k rekonštitúcii pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky uchovávania pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I zapečatená brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom broskyňovej farby. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml sa dodáva ako balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Manipulácia s Temodalom 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok musí byť opatrná. Vyžaduje sa používanie rukavíc a antiseptických postupov. Ak sa Temodal 2,5 mg/ml dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, okamžite a dôkladne sa musí postihnutá oblasť umyť mydlom a vodou.

Každá injekčná liekovka sa musí rekonštituovať so 41 ml sterilizovanej vody na injekciu. Výsledný roztok obsahuje 2,5 mg/ml TMZ. S injekčnými liekovkami sa má jemne krúžiť a netriasť. Roztok sa musí skontrolovať a akákoľvek injekčná liekovka obsahujúca viditeľné častice sa nesmie použiť. Má sa odobrať objem do 40 ml rekonštituovaného roztoku podľa celkovej stanovenej dávky a preniesť do prázdneho 250 ml infúzneho vaku (PVC alebo polyolefín). Hadička infúznej pumpy sa má pripojiť k vaku, hadička prepláchnuť a potom uzavrieť čiapočkou. Temodal 2,5 mg/ml sa musí podávať **iba** intravenóznou infúziou počas 90 minút.

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok sa môže podať tou istou intravenóznou sústavou spolu s injekčným roztokom 0,9% chloridu sodného. Je nekompatibilný s roztokmi dextrózy.

Pre nedostatok ďalších údajov sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo sa nesmie súbežne podať pomocou tej istej intravenózne hadičky.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/096/023

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. január 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. december 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU 5 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/024 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/025 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU
20 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH**

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 20 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/013 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/014 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU
100 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH**

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 100 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/015 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/016 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU 140 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 140 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/017 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/018 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU 180 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 180 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/019 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/020 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 20 TVRDÝCH KAPSÚL TEMODALU 250 mg JEDNOTLIVO UZATVORENÝCH VO VRECKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 250 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl vo vreckách
20 tvrdých kapsúl vo vreckách

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/096/021 (5 tvrdých kapsúl)
EU/1/98/096/022 (20 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Temodal 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 5 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 5 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 20 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 20 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 100 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 100 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 140 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 140 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 180 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 180 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO OBSAHUJÚCE 1 TVRDÚ KAPSULU TEMODALU 250 mg**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temodal 250 mg kapsuly
temozolomidum
Vnútorne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 kapsula

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg temozolomidu.
1 ml infúzneho roztoku obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol (E 421), treonín, polysorbát 80, trinátriumcitrát a koncentrovaná kyselina chlorovodíková na úpravu pH.
Pre ďalšie informácie o sodíku, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
1 injekčná liekovka so 100 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Len na vnútrožilové použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický
Zabráňte kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Po rekonštitúcii použite roztok do 14 hodín pri 25 °C vrátane času na podanie infúzie.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/096/023

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg temozolomidu.
1 ml infúzneho roztoku obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E 421), treonín, polysorbát 80, trinátriumcitrát a kyselina chlorovodíková.
Pre ďalšie informácie o sodíku, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
100 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútrožilové použitie.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický
Zabráňte kontaktu s kožou, očami, nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Po rekonštitúcii: 14 hodín pri 25 °C, vrátane času na podanie infúzie.

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/096/023

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly
Temodal 20 mg tvrdé kapsuly
Temodal 100 mg tvrdé kapsuly
Temodal 140 mg tvrdé kapsuly
Temodal 180 mg tvrdé kapsuly
Temodal 250 mg tvrdé kapsuly
temozolomid (temozolomidum)

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Temodal a na čo sa používa

Temodal obsahuje liečivo nazývané temozolomid. Toto liečivo je protinádorovou látkou.

Temodal sa používa na liečbu špecifických foriem nádorov mozgu:

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Temodal

Neužívajte Temodal

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Temodal, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru,

- keďže budete dôsledne sledovaný kvôli vzniku závažnej formy infekcie hrudníka nazývanej Pneumocystis jirovecii pneumónia (PCP, zápal pľúc vyvolaný *Pneumocystis jirovecii*). Ak ste novodiagnostikovaným pacientom (s multifórnym glioblastómom), môžete dostávať Temodal počas 42 dní v kombinácii s rádioterapiou. V tomto prípade vám váš lekár predpíše tiež liek, ktorý vám pomôže predísť zápalu pľúc (PCP) tohto typu.
- ak ste niekedy mali, alebo teraz môžete mať infekciu hepatitídy B. Je to preto, že Temodal môže spôsobiť, že hepatitída B sa opätovne aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Pred začatím liečby lekári u svojich pacientov starostlivo skontrolujú prejavy tejto infekcie.
- ak máte nízky počet červených krviniek (anémiu), bielych krviniek a krvných doštičiek alebo problémy so zrážanlivosťou krvi pred začatím liečby alebo ak takéto stavy vzniknú v priebehu liečby. Váš lekár možno bude musieť znížiť dávku, prerušiť, ukončiť alebo zmeniť liečbu. Môžete tiež potrebovať iné liečby. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné liečbu Temodalom ukončiť. Počas liečby vám budú často vyšetrovať krv, na kontrolu vedľajších účinkov Temodalu na vaše krvinky.
- keďže môžete mať malé riziko iných zmien krviniek, vrátane leukémie.
- ak máte nevoľnosť (pocit ťažoby v žalúdku) a/alebo vracanie, čo sú veľmi časté vedľajšie účinky Temodalu (pozri časť 4). Váš lekár vám môže predpísať liek (antiemetikum), ktorý pomôže predísť vracaniu.
Ak často vraciate pred liečbou alebo v priebehu liečby, požiadajte vášho lekára o určenie najvhodnejšieho času užívania Temodalu, kým je vracanie pod kontrolou. Ak vraciate po užití vašej dávky lieku, v ten istý deň už druhú dávku neužite.
- ak sa u vás objaví horúčka alebo príznaky infekcie, okamžite sa skontaktujte s vaším lekárom.
- ak ste starší ako 70 rokov, môžete byť náchylnejší na infekcie, modriny alebo krvácanie.
- ak máte problémy s pečeňou alebo s obličkami, môže byť potrebné vašu dávku Temodalu upraviť.

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Temodal

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby Temodalom máte dojčenie ukončiť.

Plodnosť u mužov

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Temodal obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Temodal obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Temodal

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

Dávkovanie a dĺžka trvania liečby

Váš lekár vám určí správnu dávku Temodalu. Je to na základe vašej veľkosti (výšky a váhy) a či máte opakujúci sa nádor a či ste v minulosti podstúpili chemoterapeutickú liečbu.

Môže vám predpísať aj ďalšie lieky (antiemetiká), ktoré budete užívať pred a/alebo po užití Temodalu na zabránenie alebo liečbu nevoľnosti a vracania.

Pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom:

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

- najprv liečba spolu s rádioterapiou (súbežná fáza),
- nasledovaná liečbou len s Temodalom (fáza monoterapie).

Počas súbežnej fázy, váš lekár začne s Temodalom v dávke 75 mg/m² (zvyčajná dávka). Túto dávku budete užívať každý deň počas 42 dní (až do 49 dní) v kombinácii s rádioterapiou. Dávka Temodalu sa môže posunúť alebo zastaviť, v závislosti od počtu vašich krviniek a od toho ako liek počas súbežnej fázy znášate.

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

Potom začnete s fázou monoterapie.

Počas fázy monoterapie bude dávka a spôsob akým budete užívať Temodal odlišný. váš lekár určí vašu presnú dávku. Môžete dostať až 6 liečebných fáz (cyklov). Každá trvá 28 dní. Vašu novú samotnú dávku Temodalu budete užívať raz denne počas prvých 5 dní („dni liečby“) v každom cykle. Prvá dávka bude 150 mg/m². Potom budete mať 23 dní bez Temodalu. Spolu je to 28-dňový liečebný cyklus.

Po 28. dni sa začne ďalší cyklus. Budete opäť užívať Temodal raz denne počas 5 dní, nasledovaných 23 dňami bez Temodalu.

Dávku Temodalu možno upraviť, posunúť alebo ukončiť, v závislosti od počtu vašich krviniek a podľa toho, ako znášate váš liek počas každého liečebného cyklu.

Pacienti s nádormi, ktoré sa vrátili alebo zhoršili (maligný glióm, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm), užívajúci iba Temodal:

Liečebný cyklus Temodalom trvá 28 dní.

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

Ak ste sa predtým chemoterapiou neliečili, vaša prvá dávka Temodalu bude 200 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní. Ak ste sa predtým liečili chemoterapiou, vaša prvá dávka Temodalu bude 150 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní.

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

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

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

Ako užívať Temodal

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

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

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

Sila	Farba vrchnáčka
Temodal 5 mg tvrdé kapsuly	zelená
Temodal 20 mg tvrdé kapsuly	žltá
Temodal 100 mg tvrdé kapsuly	ružová
Temodal 140 mg tvrdé kapsuly	modrá
Temodal 180 mg tvrdé kapsuly	oranžová
Temodal 250 mg tvrdé kapsuly	biela

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

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

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

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

Ak užijete viac Temodalu ako máte

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

Ak zabudnete užiť Temodal

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:

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

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

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

- infekcie, infekcie v ústach,
- znížený počet krviniek (neutropénia, lymfopénia, trombocytopenia),
- alergická reakcia,
- zvýšenie cukru v krvi,
- porucha pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, neschopnosť zaspať alebo prerušovaný spánok,
- porucha rovnováhy,
- ťažkosti so sústredením, zmena duševného stavu alebo ostražitosť, zábudlivosť,
- závrat, zhoršené vnímanie, pocit brnenia, tras, nezvyčajná chuť v ústach,
- čiastočná strata zraku, nezvyčajné videnie, dvojité videnie, bolestivé oči,
- hluchota, zvonenie v ušiach, bolesť ucha,
- krvná zrazenina v pľúcach alebo nohe, vysoký krvný tlak,
- zápal pľúc, dýchavičnosť, zápal priedušiek, kašeľ, zápal prínosových dutín,
- bolesť žalúdka alebo brucha, pokazený žalúdok/pálenie záhy, problém s prehĺtaním,
- suchá koža, svrbenie,
- poškodenie svalu, svalová slabosť, pobolievanie a bolesti svalov,
- bolestivé kĺby, bolesť chrbta,
- časté močenie, problém s udržaním moču,
- horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť, pocit choroby, prechladnutie alebo chrípka,
- zadržiavanie tekutín v tele, opuch nôh,
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov,
- zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti,
- poškodenie ožiarením.

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

- infekcie mozgu (herpetická meningoencefalitída) vrátane smrteľných prípadov,
- infekcia v rane,
- nová alebo opätovne aktivovaná (vracajúca sa) infekcia cytomegalovírusom,

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Temodal

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

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

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade kapsúl, povedzte o tom vášmu lekárnikovi.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Temodal obsahuje

Liečivo je temozolomid.

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

Temodal 20 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

Temodal 100 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

Temodal 140 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

Temodal 180 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

Temodal 250 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

Ďalšie zložky sú:

obsah kapsuly:

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

obal kapsuly:

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný, žltý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132).

Temodal 20 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný, žltý oxid železitý (E 172).

Temodal 100 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný, červený oxid železitý (E 172).

Temodal 140 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný, indigokarmín (E 132).

Temodal 180 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný, žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Temodal 250 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), laurylsíran sodný.

atramentová potlač:

šelak, propylénglykol (E 1520), čistená voda, hydroxid amónny, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Temodal a obsah balenia

Temodal 5 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný zelený vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „5 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Temodal 20 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný žltý vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „20 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Temodal 100 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný ružový vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „100 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Temodal 140 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, modrý vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „140 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Temodal 180 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly, nepriehľadný oranžový vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „180 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Temodal 250 mg tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo kapsuly a vrchnáčik a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáčiku je vytlačené „TEMODAL“. Na tele kapsuly je vytlačené „250 mg“, logo Schering-Plough a dva pásiky.

Tvrdé kapsuly (kapsuly) na vnútorné použitie sa dodávajú v škatuliach obsahujúcich 5 alebo 20 tvrdých kapsúl, ktoré sú jednotlivo uzatvorené vo vreckách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.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@merck.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
croatia_info@merck.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@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Písomná informácia pre používateľa

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok temozolomid

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Temodal a na čo sa používa

Temodal obsahuje liečivo nazývané temozolomid. Toto liečivo je protinádorovou látkou.

Temodal sa používa na liečbu špecifických foriem nádorov mozgu:

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Temodal

Nepoužívajte Temodal

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Temodal, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru,

- keďže budete dôsledne sledovaný kvôli vzniku závažnej formy infekcie hrudníka nazývanej Pneumocystis jirovecii pneumónia (PCP, zápal pľúc vyvolaný Pneumocystis jirovecii). Ak ste novodiagnostikovaným pacientom (s multiformným glioblastómom), môžete dostávať Temodal počas 42 dní v kombinácii s rádioterapiou. V tomto prípade vám váš lekár predpíše tiež liek, ktorý vám pomôže predísť zápalu pľúc (PCP) tohto typu.

- ak ste niekedy mali, alebo teraz môžete mať infekciu hepatitídy B. Je to preto, že Temodal môže spôsobiť, že hepatitída B sa opätovne aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Pred začatím liečby lekári u svojich pacientov starostlivo skontrolujú prejavy tejto infekcie.
- ak máte nízky počet červených krviniek (anémia), bielych krviniek a krvných doštičiek alebo problémy so zrážanlivosťou krvi pred začatím liečby alebo ak takéto stavy vzniknú v priebehu liečby. Váš lekár možno bude musieť znížiť dávku, prerušiť, ukončiť alebo zmeniť liečbu. Môžete tiež potrebovať iné liečby. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné liečbu Temodalom ukončiť. Počas liečby vám budú často vyšetrovať krv, na kontrolu vedľajších účinkov Temodalu na vaše krvinky.
- keďže môžete mať malé riziko iných zmien krviniek, vrátane leukémie.
- ak máte nevoľnosť (pocit ťažoby v žalúdku) a/alebo vracanie, čo sú veľmi časté vedľajšie účinky Temodalu (pozri časť 4). Váš lekár vám môže predpísať liek (antiemetikum), ktorý pomôže predísť vracaniu.
- ak sa u vás objaví horúčka alebo príznaky infekcie, okamžite sa skontaktujte s vaším lekárom.
- ak ste starší ako 70 rokov, môžete byť náchylnejší na infekcie, modriny alebo krvácanie.
- ak máte problémy s pečeňou alebo s obličkami, môže byť potrebné vašu dávku Temodalu upraviť.

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Temodal

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby Temodalom máte dojčenie ukončiť.

Plodnosť u mužov

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Temodal obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 55,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 2,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Temodal

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

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

Pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom:

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

- najprv liečba spolu s rádioterapiou (súbežná fáza),
- nasledovaná liečbou len s Temodalom (fáza monoterapie).

Počas súbežnej fázy, váš lekár začne s Temodalom v dávke 75 mg/m² (zvyčajná dávka). Túto dávku budete dostávať každý deň počas 42 dní (až do 49 dní) v kombinácii s rádioterapiou. Dávka Temodal sa môže posunúť alebo zastaviť, v závislosti od počtu vašich krviniek a od toho ako liek počas súbežnej fázy znášate.

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

Potom začnete s fázou monoterapie.

Počas fázy monoterapie bude dávka a spôsob akým budete dostávať Temodal v tejto fáze odlišný. Váš lekár určí vašu presnú dávku. Môžete dostať až 6 liečebných fáz (cyklov). Každá trvá 28 dní.

Vašu novú samotnú dávku Temodal budete dostávať raz denne počas prvých 5 dní v každom cykle. Prvá dávka bude 150 mg/m². Potom budete mať 23 dní bez Temodal. Spolu je to 28-dňový liečebný cyklus.

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

Dávku Temodal možno upraviť, posunúť alebo ukončiť, v závislosti od počtu vašich krviniek a podľa toho ako znášate váš liek počas každého liečebného cyklu.

Pacienti s nádormi, ktoré sa vrátili alebo zhoršili (malignný glióm, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm) dostávajúci iba Temodal:

Liečebný cyklus Temodalom trvá 28 dní.

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

Ak ste sa predtým chemoterapiou neliečili, vaša prvá dávka Temodal bude 200 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní. Ak ste sa predtým liečili chemoterapiou, vaša prvá dávka Temodal bude 150 mg/m² raz denne počas prvých 5 dní.

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

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

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

Ako sa Temodal podáva

Temodal vám bude podávať váš lekár po kvapkách do žily (intravenózna infúzia), len približne 90 minút. Na infúziu nie je prijateľné žiadne iné miesto než žila.

Ak použijete viac Temodal, ako máte

Váš liek vám bude podávať zdravotnícky pracovník. Nie je preto pravdepodobné, že dostanete viac Temodal, ako máte. Ak sa to však stane, váš lekár alebo zdravotná sestra vám poskytnú príslušnú starostlivosť.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:

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

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

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

- infekcie, infekcie v ústach,
- znížený počet krviniek (neutropénia, lymfopénia, trombocytopenia),
- alergická reakcia,
- zvýšenie cukru v krvi,
- porucha pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, neschopnosť zaspať alebo prerušovaný spánok,
- porucha rovnováhy,
- ťažkosti so sústredením, zmena duševného stavu alebo ostražitosť, zábudlivosť,
- závrat, zhoršené vnímanie, pocit brnenia, tras, nezvyčajná chuť v ústach,
- čiastočná strata zraku, nezvyčajné videnie, dvojité videnie, bolestivé oči,
- hluchota, zvonenie v ušiach, bolesť ucha,
- krvná zrazenia v pľúcach alebo nohe, vysoký krvný tlak,
- zápal pľúc, dýchavičnosť, zápal priedušiek, kašeľ, zápal prínosových dutín,
- bolesť žalúdka alebo brucha, pokazený žalúdok/pálenie záhy, problém s prehĺtaním,
- suchá koža, svrbenie,
- poškodenie svalov, svalová slabosť, pobolievanie a bolesti svalov,
- bolestivé kĺby, bolesť chrbta,
- časté močenie, problém s udržaním moču,
- horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť, pocit choroby, prechladnutie alebo chrípka,
- zadržiavanie tekutín v tele, opuch nôh,
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov,
- zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti,
- poškodenie ožiarením.

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

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

Temodal prášok na infúzny roztok

Navyše k horeuvedeným vedľajším účinkom sa pri používaní Temodal prášku na infúzny roztok môžu objaviť nasledovné vedľajšie účinky: bolesť, podráždenie, svrbenie, pocit tepla, opuch alebo sčervenenie v mieste podania injekcie; a taktiež aj tvorba modrín (hematóm).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Temodal

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Keď je váš liek pripravený na infúziu (rekonštituovaný), roztok možno uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) počas 14 hodín vrátane času na podanie infúzie.

Rekonštituovaný roztok sa nesmie použiť, ak sa spozoruje zmena farby alebo pevné čiastočky.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Temodal obsahuje

Liečivo je temozolomid. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg temozolomidu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml infúzneho roztoku 2,5 mg temozolomidu.

Ďalšie zložky sú manitol (E 421), treonín, polysorbát 80, trinátriumcitrát (na úpravu pH) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Temodal a obsah balenia

Prášok na infúzny roztok je biely prášok. Temodal je dostupný v sklenenej injekčnej liekovke s brómbutylovou zátkou a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku so 100 mg temozolomidu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.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
croatia_info@merck.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)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Manipulácia s Temodalom 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok musí byť opatrná. Vyžaduje sa používanie rukavíc a aseptických postupov. Ak sa Temodal 2,5 mg/ml dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, okamžite a dôkladne sa musí postihnutá oblasť umyť mydlom a vodou.

Každá injekčná liekovka sa musí rekonštituovať so 41 ml sterilizovanej vody na injekciu. Výsledný roztok obsahuje 2,5 mg/ml TMZ. S injekčnými liekovkami sa má jemne krúžiť a netriasť. Roztok sa musí skontrolovať a akákoľvek injekčná liekovka obsahujúca viditeľné častice sa nesmie použiť.

Rekonštituovaný liek sa musí použiť počas 14 hodín vrátane času podania infúzie.

Má sa odobrať objem do 40 ml rekonštituovaného roztoku podľa celkovej stanovenej dávky a preniesť do prázdneho 250 ml infúzneho vaku (PVC alebo polyolefín). Hadička infúznej pumpy sa má pripojiť k vaku, hadička prepláchnuť a potom uzavrieť čiapočkou. Temodal 2,5 mg/ml sa musí podávať **iba** intravenóznou infúziou počas 90 minút.

Temodal 2,5 mg/ml prášok na infúzny roztok sa môže podať tou istou intravenóznou hadičkou spolu s injekčným roztokom 0,9% chloridu sodného. Je nekompatibilný s roztokmi dextrózy.

Pre nedostatok ďalších údajov sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo sa nesmie súbežne podať pomocou tej istej intravenózne hadičky.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.