

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 168 mg bezvodnej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, zelený vrchnák a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „5“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 15,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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, nauzey a vracania) ≤ 1 . stupeň.

Počas liečby sa má každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnúť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystis jirovecii pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v priebehu predchádzajúcich liečebných cyklov 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si 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

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila $C_{\max}$ o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %. Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaníach II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H_2 receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky signifikantným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m^2 , sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3). Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do materského mlieka u ľudí, preto má byť laktácia počas liečby TMZ ukončená.

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. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nesplodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej trvalej infertilite 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 skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
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 alkalického fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnie
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia

Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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:	krvácenie, 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
Poruchy pečene a žlčových 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, menorágia, 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, porucha zuba
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

^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 pečeňových enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopénia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígný glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopénie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdiu s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčiňuje aberačná oprava metylovaného aduktu.

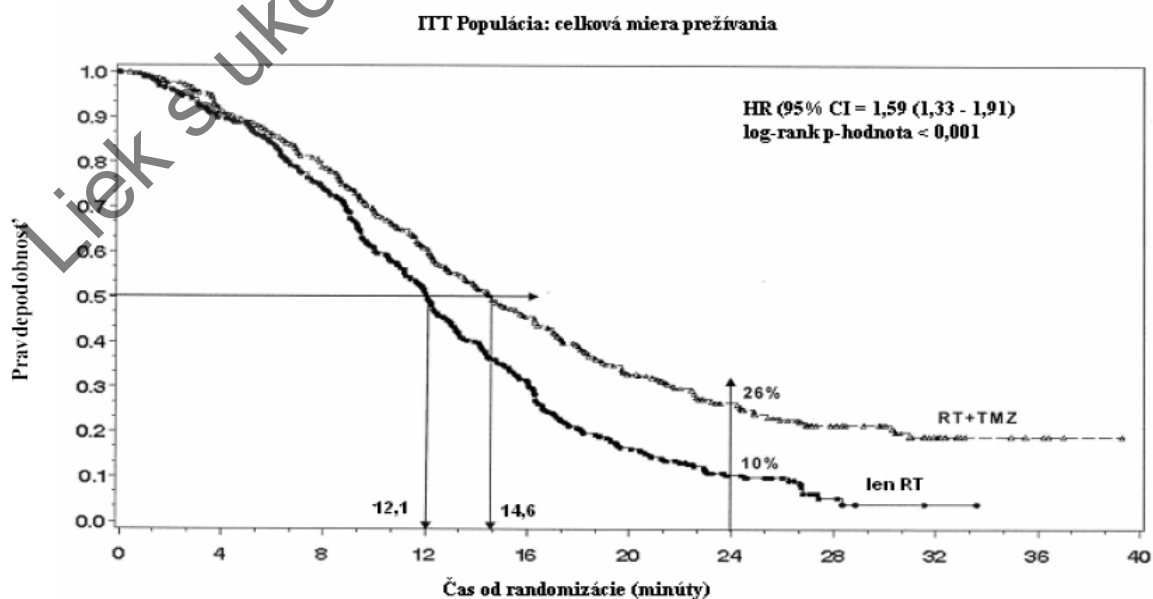
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli 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 malígný glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrozourey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až 0,03).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách 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

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ¹⁴C-značeného TMZ bola priemerná exkrécia ¹⁴C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas (t_{1/2}) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ¹⁴C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávkovo závislé zníženia počtu 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

indigokarmín (E 132)

čistená voda

Atramentová potlač:

šlak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrečko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrečko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrečko.

Každé vrečko obsahuje 1 tvrdú kapsulu.

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivo zatavené vo vrečkách.

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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnúť oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehĺtnutie môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

EU/1/10/617/025

EU/1/10/617/026

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010

Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 14,6 mg bezvodnej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, žltý vrchnák a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „20“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 11,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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, nauzey a vracania) ≤ 1 . stupeň.

Počas liečby sa má každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnúť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystová pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v priebehu predchádzajúcich liečebných cyklov 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila C_{max} o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %.

Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaníach II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H_2 receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky signifikantným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m^2 , sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3). Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do materského mlieka u ľudí, preto má byť laktácia počas liečby TMZ ukončená.

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. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nesplodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli možnej trvalej infertilite 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 skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
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 alkalického fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia

Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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:	krvácenie, 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
Poruchy pečene a žlčových 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, menorágia, 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, porucha zuba
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

^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 pečeňových enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopénia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopénie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdií s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčiňuje aberačná oprava metylovaného aduktu.

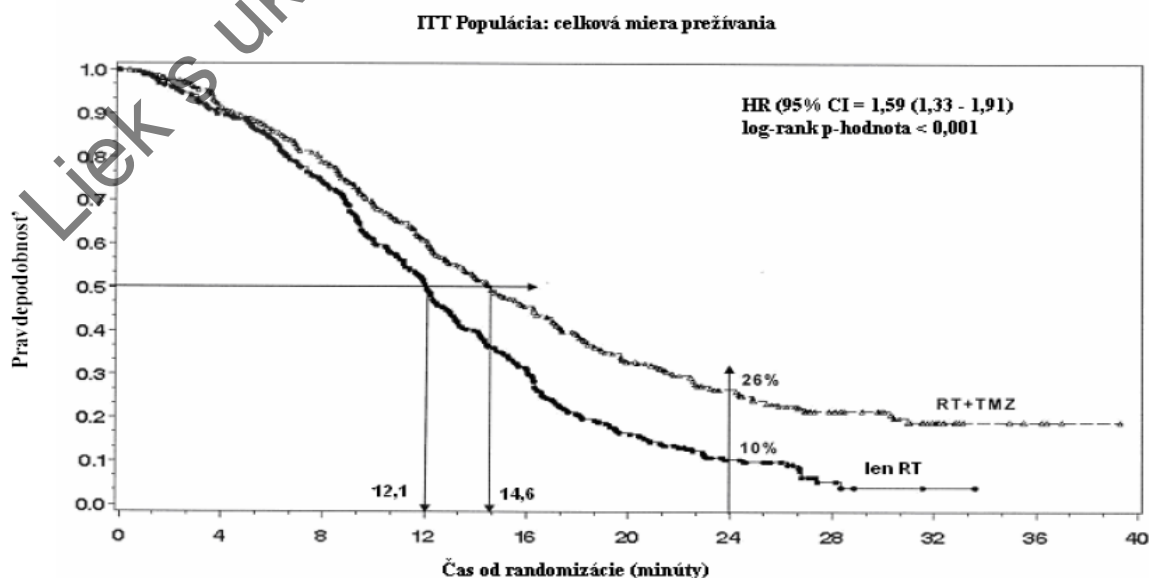
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli celkové prežívania 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 (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrozourey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až 0,03).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách 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

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ¹⁴C-značeného TMZ bola priemerná exkrécia ¹⁴C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas (t_{1/2}) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ¹⁴C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávkovo závislé zníženia počtu 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

čistená voda

Atramentová potlač:

šelak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrečko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrečko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrečko.

Každé vrečko obsahuje 1 tvrdú kapsulu..

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivito zatavené 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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnúť oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehĺtnutie môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

EU/1/10/617/027

EU/1/10/617/028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010

Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 73 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, ružový vrchnák a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „100“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 15,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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, nauzey a vracania) ≤ 1 . stupeň.

Počas liečby sa má každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnúť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystis jirovecii pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v priebehu predchádzajúcich liečebných cyklov 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila $C_{\max}$ o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %.

Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických štúdiách II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H_2 receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky signifikantným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m^2 , sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3).

Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do materského mlieka u ľudí, preto má byť laktácia počas liečby TMZ ukončená.

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. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nesplodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej trvalej infertilite 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, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
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 alkalickkej fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , paréstezia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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 ostrnosť, 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:	krvácenie, 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

Poruchy pečene a žlčových 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, porucha zuba
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	zvýšenie pečenejých 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 pečenej enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopénia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopénie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdiu s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylčné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicita MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčinja aberačná oprava metylovaného aduktu.

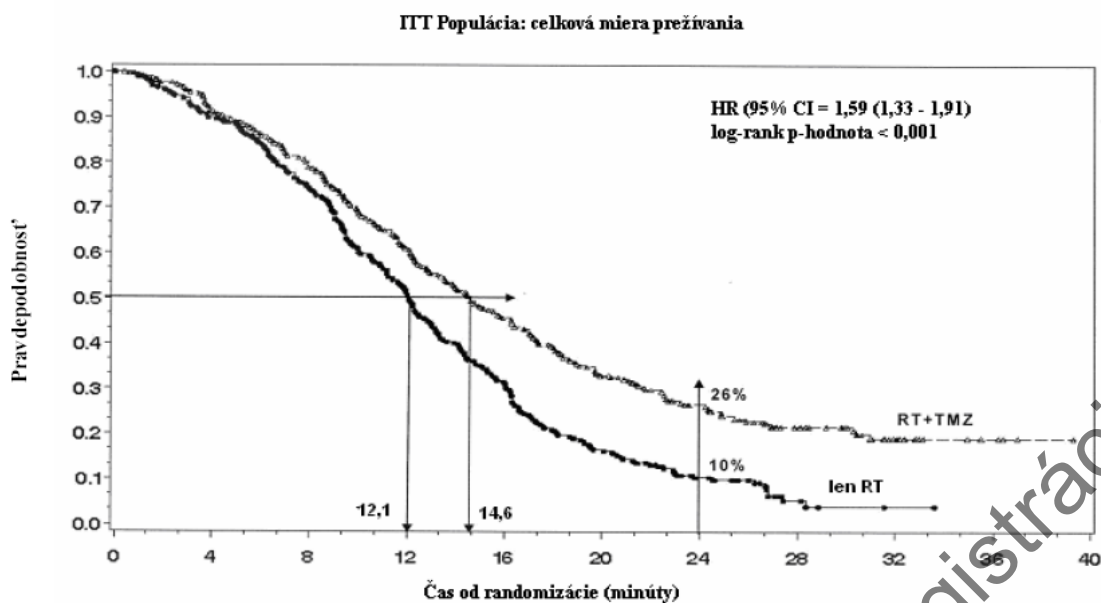
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli celkové prežívania 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 (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrózoarey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až $0,03$).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách O⁶ a N⁷ guanínu. V závislosti od AUC TMZ je expozícia MTIC $\sim 2,4$ % a expozícia AIC ~ 23 %. *In vivo* bol $t_{1/2}$ MTIC podobný $t_{1/2}$ TMZ, a to 1,8 hod.

Absorpcia

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ^{14}C -značeného TMZ bola priemerná exkrécia ^{14}C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas ($t_{1/2}$) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ^{14}C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávkovo závislé zníženia počtu leukocytov a trombocytov sa javia ako senzitívne 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

čistená voda

Atramentová potlač:

šelak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrecko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrecko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrecko.

Každé vrecko obsahuje 1 tvrdú kapsulu..

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivo zatavené 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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnutá oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010
Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 102,2 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, priehľadný vrchnák modrej farby a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „140“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 19,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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, nauzey a vracania) ≤ 1 . stupeň.

Počas liečby sa má každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnuť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystis jirovecii pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v priebehu predchádzajúcich liečebných cyklov 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila C_{max} o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %.

Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických štúdiách II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H_2 receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky signifikantným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m^2 , sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3). Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do materského mlieka u ľudí, preto má byť laktácia počas liečby TMZ ukončená.

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. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú 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 pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej trvalej infertilite spôsobenej liečbou TMZ.

4.7 Ovplynvenie 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 skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
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 alkalickéj fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnie
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia

Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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
Poruchy pečene a žlčových 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, porucha zuba
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

^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 pečeňových enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopénia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígný glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopénie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdií s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčiňuje aberačná oprava metylovaného aduktu.

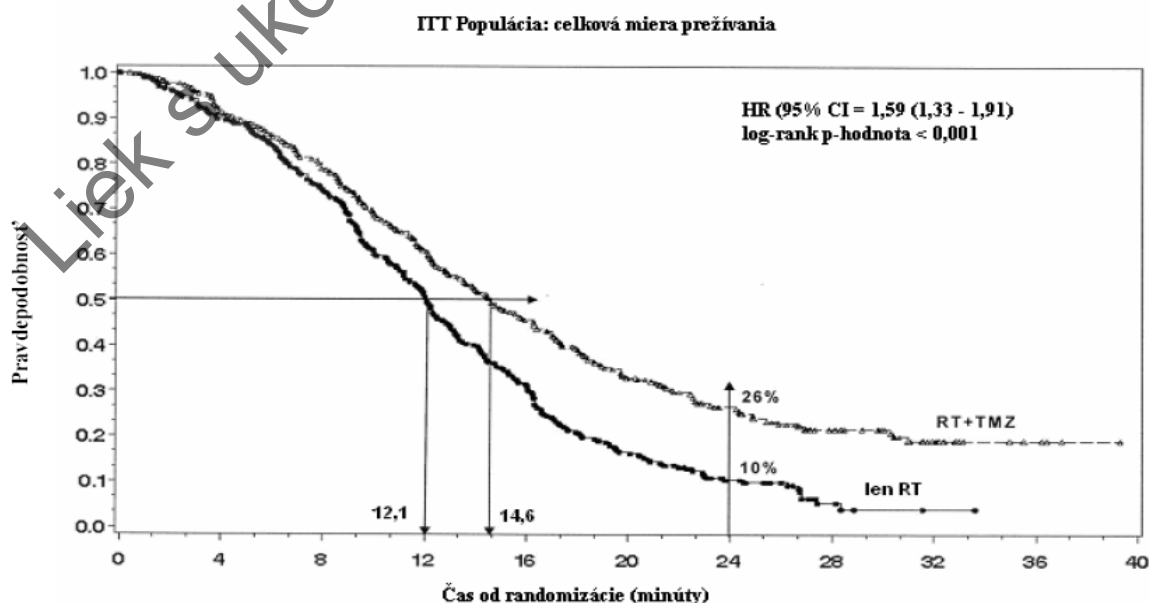
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli 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 malígný glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrozourey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až 0,03).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách 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

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ¹⁴C-značeného TMZ bola priemerná exkrécia ¹⁴C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas (t_{1/2}) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ¹⁴C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávkovo závislé zníženia počtu 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

indigokarmín (E 132)

čistená voda

Atramentová potlač:

šelak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrečko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrečko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrečko.

Každé vrečko obsahuje 1 tvrdú kapsulu..

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivito zatavené 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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnúť oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehĺtnutie môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

EU/1/10/617/031

EU/1/10/617/032

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010

Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 131,4 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, vrchnák gaštanovej farby a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „180“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 19,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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 každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnúť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystis jirovecii pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v priebehu predchádzajúcich liečebných cyklov 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila C_{max} o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %.

Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny $C_{\max}$ sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v rámci II. fázy štúdií, súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H_2 receptorov alebo fenobarbitalu nemenilo klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky signifikantným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m^2 , sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3). Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa TMZ vylučuje do materského mlieka u ľudí, preto má byť laktácia počas liečby TMZ ukončená.

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.

Mužská plodnosť

TMZ môže mať genotoxické účinky. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nesplodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej trvalej infertilite spôsobenej liečbou TMZ.

4.7 Ovplynvenie 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 skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
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 alkalického fosfatázy
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnie
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia

Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy
Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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:	krvácenie, 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
Poruchy pečene a žlčových 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, menorágia, 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, porucha zuba
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

^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 pečeňových enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopénia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopénie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdií s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopénia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčiňuje aberačná oprava metylovaného aduktu.

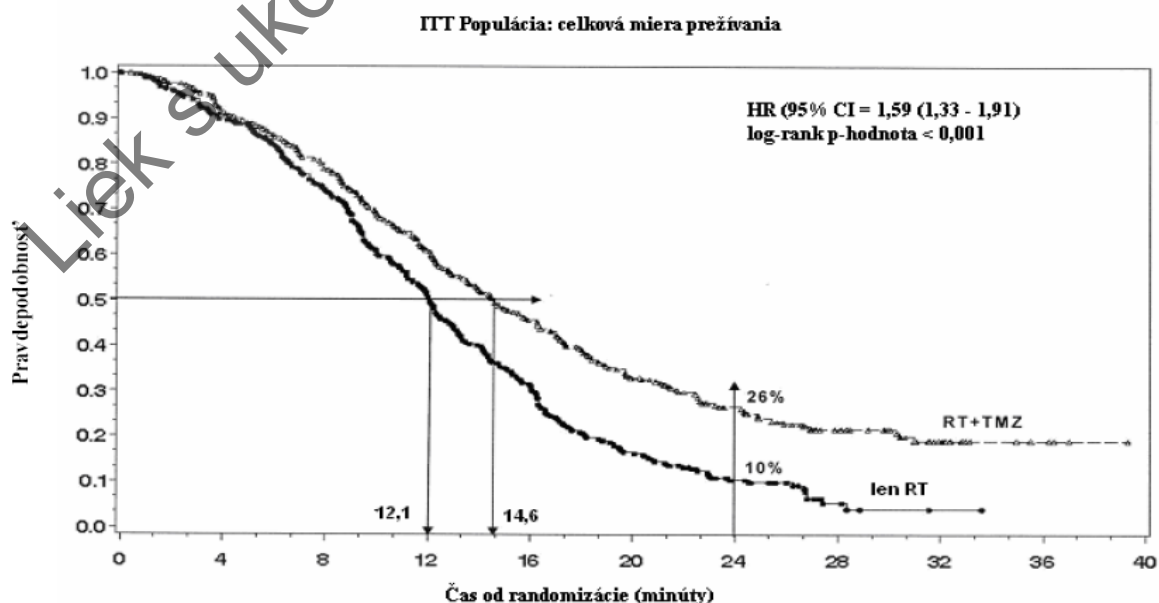
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli 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 malígný glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrozourey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až 0,03).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologicky objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách 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

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ¹⁴C-značeného TMZ bola priemerná exkrécia ¹⁴C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas (t_{1/2}) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ¹⁴C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávkovo závislé zníženia počtu 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

čistená voda

Atramentová potlač:

šlak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrečko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrečko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrečko.

Každé vrečko obsahuje 1 tvrdú kapsulu..

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivito zatavené 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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnúť oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dosahu a dohľadu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehĺtnutie môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

EU/1/10/617/033

EU/1/10/617/034

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010

Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 182,5 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdé kapsuly majú biele telo kapsuly, biely vrchnák a sú potlačené čiernym atramentom. Na viečku je vytlačené „TMZ“. Na tele kapsuly je vytlačené „250“.

Dĺžka každej kapsuly je približne 21,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Temozolomide Sandoz sú indikované na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Temozolomide Sandoz môžu predpisovať len lekári so skúsenosťami v onkologickej liečbe tumorov mozgu.

Antiemetickú liečbu je možné podávať (pozrite si časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Temozolomide Sandoz sa podáva v kombinácii s fokálnou rádioterapiou (súbežná fáza), po ktorej nasleduje monoterapia temozolomidom (TMZ) až do 6 cyklov (fáza monoterapie).

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Znižovanie dávky sa neodporúča, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, podľa kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ je možné pokračovať počas 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledujúce 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 každý týždeň kontrolovať kompletný 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 liečby TMZ</i>		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ ^a	Ukončenie liečby 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, nauzey, vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

V priebehu liečby sa má 22. deň (21 dní po podaní prvej dávky TMZ) skontrolovať kompletný krvný obraz. Dávka sa má znížiť alebo sa má prerušiť podávanie podľa Tabuľky 3.

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

<i>Tabuľka 3. Znižovanie dávok a prerušovanie liečby počas fázy monoterapie</i>		
Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania ^a	Prerušenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozrite si poznámku b pod tabuľkou
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nauzey, vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4. stupňa ^b

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v tabuľke 2.

b: liečba TMZ sa preruší 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, nauzey a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. U pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m² jedenkrát denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby (celkovo 28 dní). U pacientov predtým liečených chemoterapiou je začiatková dávka 150 mg/m² jedenkrát denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m² jedenkrát denne počas 5 dní, ak sa neobjaví žiadna nehematologická toxicita (pozrite si časť 4.4).

Špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 3 a viac rokov sa TMZ používa len pri rekurentnom alebo progredujúcom malígnom glióme. Skúsenosti s liečbou u týchto detí sú veľmi obmedzené (pozrite si 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 porovnateľná u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene. 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 vyžadovalo zníženie dávok. Pri podávaní TMZ týmto pacientom je však potrebná opatrnosť.

Starší pacienti

Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pacientov vo veku 19-78 rokov nie je klírens TMZ ovplyvnený vekom. U starších pacientov (> 70 rokov) sa však zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené (pozrite si časť 4.4).

Spôsob podávania

Temozolomide Sandoz tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

Kapsuly sa musia prehĺtnúť celé a zapíť pohárom vody. Nesmú sa otvárať ani žuť.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozrite si časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportunistické infekcie a reaktivácia infekcií

Počas liečby TMZ sa pozorovali oportunistické infekcie (ako napr. pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivácia infekcií (ako napr. 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.

Pneumocystis jirovecii pneumónia

Ukázalo sa, že u pacientov, ktorí v pilotnom skúšaní dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-dňového dávkovania, bolo zvýšené riziko rozvoja pneumónie *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Z tohto dôvodu je u všetkých pacientov dostávajúcich súbežne TMZ a RT počas 42-dňového režimu (s maximom 49 dní) nutná profylaxia proti PCP, bez ohľadu na počet lymfocytov. Ak sa vyskytne lymfopénia, pacienti pokračujú v profylaxii až do úpravy lymfopénie na stupeň ≤ 1 .

Keď sa TMZ podáva počas dlhšieho dávkovacieho režimu, výskyt PCP môže byť vyšší. Avšak, všetci pacienti dostávajúci TMZ, najmä pacienti liečení steroidmi, majú byť pozorne sledovaní z dôvodu vývoja PCP, bez ohľadu na režim. U pacientov užívajúcich TMZ najmä v kombinácii s dexametazónom alebo s inými steroidmi, sa hlásili fatálne prípady respiračného zlyhania.

HBV

Autori uvádzali aj prípady hepatitídy spôsobenej reaktiváciou vírusu hepatitídy typu B (HBV), v niektorých prípadoch s následkom smrti. Pred začatím liečby s pozitívnou sérológiou na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) je potrebná konzultácia s odborníkom na ochorenia pečene. Počas liečby je potrebné pacientov monitorovať a nasadiť príslušnú liečbu.

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 tiež pozorovali prípady myelodysplastického syndrómu a sekundárnych malignít, vrátane myeloidnej leukémie (pozrite si časť 4.8).

Antiemetická liečba

S liečbou TMZ sa veľmi často spája nauzea a vracanie. Antiemetiká sa majú podať pred podaním alebo po podaní TMZ.

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Profylaxia antiemetikami sa odporúča pred podaním prvej dávky súbežnej fázy a dôrazne sa odporúča počas fázy monoterapie.

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

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

Laboratórne parametre

U pacientov liečených TMZ sa môže objaviť myelospuspresia 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 začatím liečby musia spĺňať laboratórne parametre nasledujúce hodnoty: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. V 22. deň liečby (21 dní po podaní prvej dávky) alebo v priebehu 48 hodín od tohto dňa a následne raz týždenne sa má kontrolovať kompletný krvný obraz, až pokiaľ nie je 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 počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o jeden stupeň (pozrite si časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

S používaním TMZ u detí mladších ako 3 roky nie sú žiadne klinické skúsenosti. Skúsenosti s liečbou starších detí a adolescentov sú veľmi obmedzené (pozrite si časti 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa zdá byť riziko výskytu neutropénie a trombocytopenie zvýšené v porovnaní s mladšími pacientmi. Z tohto dôvodu je pri podávaní TMZ starším pacientom nutná špeciálna starostlivosť.

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

Muži liečení TMZ majú byť upozornení, aby najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky nespodili dieťa a aby sa pred začatím liečby poradili o kryokonzervácii spermií (pozrite si časť 4.6).

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V samostatnej I. fáze štúdie neovplyvnilo podávanie TMZ s ranitidínom rozsah absorpcie temozolomidu ani expozíciu jeho aktívnemu metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávaním TMZ s jedlom sa znížila C_{max} o 33 % a plocha pod krivkou (AUC) o 9 %. Nakoľko nemožno vylúčiť, že zmeny C_{max} sú klinicky významné, Temozolomide Sandoz sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických štúdiách II. fázy, nemenilo súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondansetronu, antagonistov H₂ receptorov alebo fenobarbitalu klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírensu TMZ.

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zisťovali účinok TMZ na metabolizmus alebo elimináciu iných liekov. Keďže však TMZ nepodlieha metabolizácii v pečeni a vykazuje nízku viazanosť na proteíny, nie je pravdepodobné, že by ovplyvňoval farmakokinetiku iných liekov (pozrite si časť 5.2).

Použitie TMZ v kombinácii s inými 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, ktorí dostávali 150 mg/m², sa preukázala teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozrite si časť 5.3). Temozolomide Sandoz sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa musí uvažovať o použití počas gravidity, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

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.

Mužská plodnosť

TMZ môže mať genotoxické účinky. Z tohto dôvodu, muži dostávajúci liečbu majú používať účinné prostriedky na zabránenie počatia a treba ich poučiť, aby nespodili dieťa po dobu najmenej 3 mesiace po užití poslednej dávky a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli možnej trvalej infertilite spôsobenej liečbou TMZ.

4.7 Ovlivnenie 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 skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, zápcha, anorexia, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov a vyrážka. Väčšina hematologických

nežiaducích reakcií bola hlásená často; frekvencia laboratórnych nálezov 3. až 4. stupňa je uvedená za tabuľkou 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 nežiaducích 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej 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 zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ	
Infekcie a nákazy	
Časté:	infekcie, herpes zoster, 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 [†] , herpes simplex, 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
Psychické poruchy	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	záchvaty kŕčov, hemiparéza, afázia/dysfázia, bolesť hlavy

Časté:	ataxia, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha koncentrácie, znížené vedomie, závrat, hypoestézia, porucha pamäti, neurologická porucha, neuropatia ^d , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna 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
Poruchy pečene a žlčových 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:	únavu
Časté:	horúčka, príznaky podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, bolesť, edém, periférny edém
Menej časté:	zhoršenie stavu, zimnica, opuch tváre, zmena farby jazyka, smäd, porucha zuba
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	zvýšenie pečeňových enzýmov ^j , zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	zvýšenie gama-glutamyltransferázy
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 pečeňových enzýmov

^k vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

Pozorovala sa myelosupresia (neutropénia a trombocytopenia), čo je známa toxicita limitujúca dávku pri väčšine cytotoxických látok, vrátane TMZ. Keď sa kombinovali laboratórne abnormality a nežiaduce udalosti so súbežnej liečby a monoterapie, pozorovali sa u 8 % pacientov abnormality v počte neutrofilov 3. alebo 4. stupňa, vrátane neutropenických udalostí. U 14 % pacientov

dostávajúcich TMZ sa pozorovali abnormality v počte trombocytov 3. alebo 4. stupňa, vrátane trombocytopenických udalostí.

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa a neutropénia sa vyskytli u 19 %, resp. 17 % pacientov liečených kvôli malígnemu gliómu. To viedlo k hospitalizácii u 8 % pacientov a/alebo prerušeniu liečby TMZ u 4 % pacientov. Myelosupresia bola predvídateľná (zvyčajne v priebehu niekoľko prvých cyklov, s najnižšími hodnotami (nadir) medzi 21. a 28. dňom) a zotavenie bolo rýchle, obvykle v priebehu 1 - 2 týždňov. Nepozoroval sa žiadny výskyt kumulatívnej myelosupresie. Prítomnosť trombocytopenie môže zvýšiť riziko krvácania a prítomnosť neutropénie alebo leukémie môže zvýšiť riziko infekcie.

Pohlavie

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie klinického skúšania bola hodnota najnižšieho počtu neutrofilov dostupná u 101 žien a 169 mužov a hodnota najnižšieho počtu trombocytov 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 % oproti 5 %, a trombocytopenia 4. stupňa ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % oproti 3 %. V súbore údajov od 400 jedincov s rekurentným gliómom sa v prvom cykle liečby pozorovala neutropénia 4. stupňa u 8 % žien oproti 4 % mužov a trombocytopenia 4. stupňa u 8 % žien oproti 3 % mužov. V štúdiu s 288 jedincami s novodiagnostikovaným multifórnym glioblastómom sa v prvom cykle liečby vyskytla neutropénia 4. stupňa u 3 % žien oproti 0 % mužov a trombocytopenia 4. stupňa u 1 % žien oproti 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 bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že pri vyšších dávkach bude závažnejšia. Jeden pacient sa predávkoval užitím 10 000 mg (celková dávka v rámci jedného cyklu počas 5 dní) a hlásené nežiaduce reakcie boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú hlásenia o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku dlhšie ako 5 dní (až do 64 dní), pričom zaznamenané nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene spojený s infekciou alebo bez nej, v niektorých prípadoch závažný a dlhotrvajúci a končiaci smrťou. V prípade predávkovania je nutné hematologické vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že toxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia guanínu v polohe O⁶ s dodatočnou alkyláciou prebiehajúcou v polohe N⁷. Cytotoxické lézie, ktoré sa následne rozvinú, pravdepodobne zapríčiňuje aberačná oprava metylovaného aduktu.

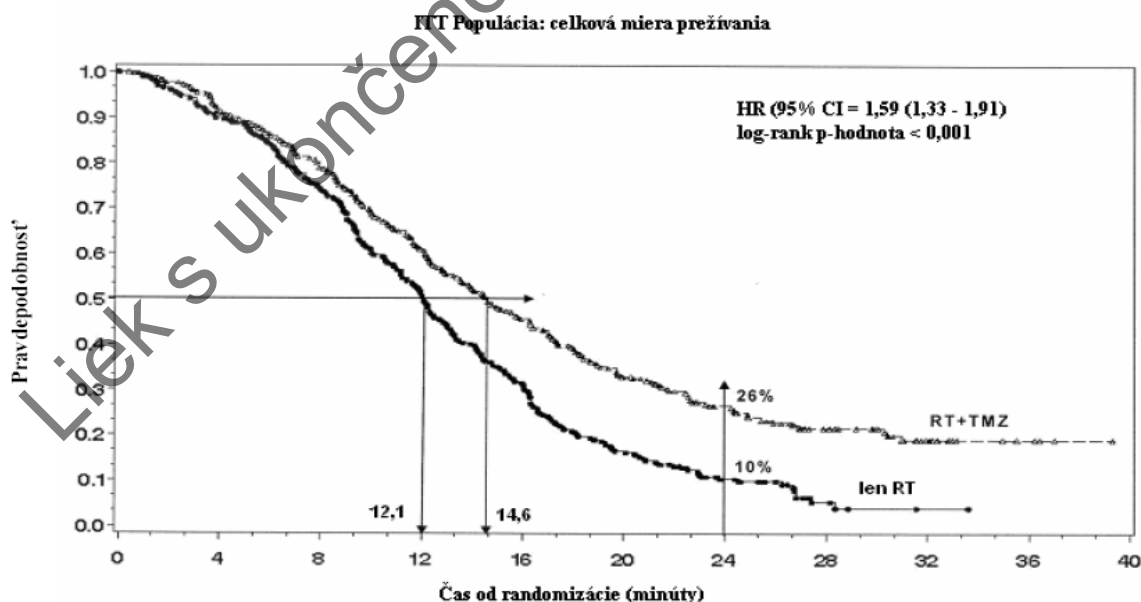
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 randomizovaných pacientov dostávalo buď TMZ + RT (n = 287) alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene s TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m²) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m²) 1. -5. deň každého 28-dňového cyklu. Liečba trvala až 6 cyklov so začiatkom 4 týždne po skončení RT. Pacienti v kontrolovanom ramene dostávali iba TMZ. Počas RT a pri kombinovanej liečbe TMZ bola nutná profylaxia proti pneumónii vyvolanej *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 s 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 % oproti 10 %) bola vyššia v ramene s 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 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ITT population - 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 boli 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 malígný glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofsky performance status - Karnofského skóre [KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo rekurentným po chirurgickej terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (29 % s predchádzajúcou chemoterapiou) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ oproti prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (67 % pacientov po predchádzajúcej chemoterapii na báze nitrózurey). V oboch skúšaní bolo primárnym koncovým ukazovateľom určenie prežívania do progresie (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením stavu. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch 19 %, medián prežívania do progresie 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

V randomizovanom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo PFS po 6 mesiacoch významne vyššie pri TMZ ako pri prokarbazíne (21 % oproti 8 %, chí-kvadrát $p = 0,008$) s mediánom PFS 2,89, respektíve 1,88 mesiacov (log-rank $p = 0,0063$). Medián prežívania pre TMZ bol 7,34 mesiacov a pre prokarbazín 5,66 mesiacov (log-rank $p = 0,33$). Po 6 mesiacoch bol podiel prežívajúcich pacientov signifikantne vyšší v ramene s TMZ (60 %) oproti ramenu s prokarbazínom (44 %) (chí-kvadrát $p = 0,019$). U pacientov po predchádzajúcej chemoterapii bol zaznamenaný prínos z liečby u tých, ktorí mali KPS ≥ 80 .

Údaje o čase do zhoršenia neurologického stavu boli v prospech TMZ oproti prokarbazínu, ako aj údaje o čase do zhoršenia výkonnostného stavu (pokles na KPS < 70 alebo pokles o minimálne 30 bodov). Medián časov do progresie podľa týchto koncových ukazovateľov bol pri TMZ dlhší, v rozpätí 0,7 až 2,1 mesiaca, ako pri prokarbazíne (log-rank $p = < 0,01$ až 0,03).

Rekurentný anaplastický astrocytóm

V II. fáze multicentrického prospektívneho skúšania hodnotiaceho bezpečnosť a účinnosť perorálne podávaného TMZ pri liečbe pacientov s anaplastickým astrocytómom po 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, miera odpovede 35 % (13 dosiahlo kompletnú remisiu - CR a 43 parciálnu remisiu - PR). Stabilné ochorenie bolo hlásené 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. V rámci populácie vhodnej na histológiu boli výsledky účinnosti podobné. Dosiahnutie rádiologickej objektívnej odpovede alebo udržanie stavu bez progresie bolo vo veľkej miere spojené s udržaním alebo zlepšením kvality života.

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie TMZ bolo študované u pediatrických pacientov (vo veku 3 - 18 rokov) s rekurentným gliómom mozgového kmeňa alebo rekurentným astrocytómom vysokého stupňa, v dennom dávkovacom režime počas 5 dní, každých 28 dní. Znášanlivosť 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 cytotoxicita MTIC je primárne spôsobená alkyláciou DNA, predovšetkým v polohách O⁶ a N⁷ guanínu. V závislosti od AUC TMZ je expozícia MTIC $\sim 2,4$ % a expozícia AIC ~ 23 %. *In vivo* bol $t_{1/2}$ MTIC podobný $t_{1/2}$ TMZ, a to 1,8 hod.

Absorpcia

TMZ sa po perorálnom podaní dospelým pacientom 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 ^{14}C -značeného TMZ bola priemerná exkrécia ^{14}C stolicou počas 7 dní 0,8 %, čo poukazuje na úplnú absorpciu.

Distribúcia

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

PET štúdie u ľudí a predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku sa potvrdil u jedného pacienta. Meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným na zvieratách.

Eliminácia

Plazmatický polčas ($t_{1/2}$) je približne 1,8 hodiny. Hlavnou cestou vylučovania ^{14}C sú obličky. Po perorálnom podaní sa močom vylúči približne 5 % až 10 % podanej dávky v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín. Zvyšok sa vylučuje 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 biologický polčas sú závislé od dávky.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej farmakokinetiky TMZ odhalila, že plazmatický klírens TMZ bol nezávislý od veku, renálnej funkcie alebo fajčenia. V samostatnej farmakokinetickej štúdii boli plazmatické farmakokinetické profily u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané jednocyklové (dávkovanie 5 dní, 23 dní bez liečby), 3- a 6-cyklové štúdie toxicity na potkanoch a psoch. Toxicita sa primárne prejavila na kostnej dreni, lymforetikulárnom systéme, semenníkoch, gastrointestinálnom trakte a pri vyšších dávkach, ktoré boli letálne pre 60 % až 100 % testovaných potkanov a psov, došlo k degenerácii sietnice. Väčšina toxických zmien sa ukázala byť reverzibilná, okrem nežiaducich udalostí na mužský reprodukčný systém a degenerácie sietnice. Nakoľko 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 viacej toxický pre potkany a psov ako pre ľudí a klinická dávka sa približuje minimálnej letálnej dávke u potkanov a psov. Dávково závislé zníženia počtu 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 objavujú v priebehu 3 mesiacov od začiatku liečby. Toto latentné obdobie je veľmi krátke aj pre alkylačnú látku.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

bezvodá laktóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

kyselina vínna

kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

čistená voda

Atramentová potlač:

šelak

čierny oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavať dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

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

Fľaše obsahujú vrecko s vysušovadlom.

Škatuľka obsahuje jednu fľašu.

Vrecko

Polyesterové/hliníkové/polyetylénové (PET/alu/PE) vrecko.

Každé vrecko obsahuje 1 tvrdú kapsulu..

Veľkosť balenia 5 alebo 20 kapsúl, ktoré sú jednotlivo zatavené 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, sliznicou alebo očami. Ak sa Temozolomide Sandoz dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, ihneď a dôkladne sa musí postihnutá oblasť umyť mydlom a vodou.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.marca 2010
Dátum posledného predĺženia: 19 novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovškova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovinsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa 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).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA FľaŠU

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA Fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA Fľašu****1. NÁZOV LIEKU**

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA Fľašu****1. NÁZOV LIEKU**

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

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

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA Fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA Fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne 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, najlepšie v uzamknutej skrini. Náhodné prehltnutie môže byť pre deti smrteľné.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrhte ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútrotné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

5 tvrdých kapsúl
20 tvrdých kapsúl

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA OBSAHUJÚCA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly
temozolomid

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku
20 x 1 tvrdá kapsula vo vrecku

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 UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.
Kapsuly neotvárajte, nedrvté ani nežujte, prehltajte ich vcelku. Ak je kapsula poškodená, vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo nosom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA VRECKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuly
temozolomid

Vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

1 kapsula

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly

temozolomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať Váš 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 príznaky 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 Temozolomide Sandoz a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Temozolomide Sandoz
3. Ako užívať Temozolomide Sandoz
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Temozolomide Sandoz
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Temozolomide Sandoz a na čo sa používa

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

Temozolomide Sandoz sa používa na liečbu špecifických foriem nádorov mozgu:

- u dospelých s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom. Temozolomide Sandoz sa najprv používa spolu s rádioterapiou (súbežná fáza liečby) a potom samostatne (fáza monoterapie liečby).
- u detí vo veku 3 rokov a starších a u dospelých pacientov so zhubným gliómom, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm. Temozolomide Sandoz sa používa pri tých nádoroch, ktoré sa po štandardnej liečbe opakujú alebo zhoršujú.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Temozolomide Sandoz

Neužívajte Temozolomide Sandoz

- 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). Znaký alergickej reakcie zahŕňajú pocit svrbenia, dýchavičnosť alebo chrčanie, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla.
- keď sú počty niektorých druhov krviniek závažne znížené (myelosupresia), ako napr. počet Vašich bielych krviniek alebo počet krvných doštičiek. Tieto krvinky sú dôležité pre boj s infekciou a pre správne zrážanie krvi. Váš lekár bude kontrolovať Vašu krv, aby sa uistil, že máte dostatočné množstvo týchto buniek predtým, ako začnete s liečbou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Temozolomide Sandoz, obráťte sa na svojho lekára, lekárničku alebo zdravotnú sestru,

- keďže budete pozorne sledovaný kvôli vzniku závažnej formy infekcie pľúc nazývanej *Pneumocystis jirovecii* pneumónia (PCP). Ak ste novodiagnostikovaný pacient (multiformný glioblastóm), môžete užívať Temozolomide Sandoz počas 42 dní súbežne s rádioterapiou. V tomto prípade Vám lekár tiež predpíše liek, ktorý pomôže predísť tomuto typu zápalu pľúc (PCP).
- ak ste niekedy mali alebo ak teraz máte infekciu vírusom hepatitídy B. Je to preto, že temozolomid môže spôsobiť opätovnú aktiváciu hepatitídy B, ktorá môže mať v niektorých prípadoch smrteľné následky. Pred začatím liečby sa musia pacienti nechať svojim lekárom vyšetriť, či nemajú príznaky tejto infekcie.
- ak máte pred začiatkom liečby nízky počet červených krviniek (anémia), bielych krviniek alebo krvných doštičiek, alebo problémy so zrážanlivosťou krvi, alebo sa tieto stavy u Vás objavia počas liečby. Váš lekár sa môže rozhodnúť dávku znížiť. V závažných prípadoch môže Váš lekár liečbu prerušiť, zastaviť alebo zmeniť. Môžete potrebovať aj iné liečby. V niektorých prípadoch môže byť potrebné prerušiť liečbu liekom Temozolomide Sandoz. Vaša krv bude počas liečby častejšie kontrolovaná kvôli sledovaniu vedľajších účinkov lieku Temozolomide Sandoz na Vaše krvinky.
- keďže môžete mať malé riziko iných zmien krviniek, vrátane leukémie.
- ak máte nevoľnosť (pocit ťažkosti v žalúdku) a/alebo vracanie čo sú veľmi časté vedľajšie účinky lieku Temozolomidu Sandoz (pozrite si časť 4), Váš lekár Vám môže predpísať liek (antiemetikum) ktorý pomôže predísť vracaniu. Ak pred alebo počas liečby často vraciate, opýtajte sa svojho lekára na najvhodnejší čas, kedy užiť Temozolomide Sandoz, kým je vracanie pod kontrolou. Ak po užití Vašej dávky vraciate, neužívajte druhú dávku v ten istý deň.
- ak sa u Vás objaví horúčka alebo príznaky infekcie, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte viac ako 70 rokov. Môžete byť náchylnejší na vznik infekcie, modriny alebo krvácanie.
- ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami. Môže byť potrebné Vašu dávku lieku Temozolomide Sandoz upraviť.

Deti a dospievajúci

Tento liek nedávajte deťom mladším ako 3 roky, pretože sa u nich neskúmal. U pacientov starších ako 3 roky, ktorí užívali Temozolomide Sandoz, sú k dispozícii obmedzené údaje.

Iné lieky a Temozolomide Sandoz

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 alebo dojčíte, 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 liekom Temozolomide Sandoz, pokiaľ to jasne neurčí Váš lekár.

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

Pokiaľ dostávate liečbu liekom Temozolomide Sandoz, musíte prestať dojčiť.

Plodnosť u mužov

Temozolomide Sandoz môže spôsobiť trvalú neplodnosť. Muži musia používať účinné antikoncepcné 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

Temozolomide Sandoz môže u Vás spôsobiť únavu alebo ospalosť. Ak toto nastane, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje, alebo bicykel, pokiaľ nezistíte ako na Vás tento liek vplýva (pozri časť 4).

Temozolomide Sandoz obsahuje laktózu a sodík

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

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

3. Ako užívať Temozolomide Sandoz

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 zistí správnu dávku lieku Temozolomide Sandoz. 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 lieku Temozolomide Sandoz na zabránenie alebo liečbu nevoľnosti a vracania.

Na zabránenie alebo kontrolu nutkania na vracanie a vracania Vám môžu podať iné lieky (antiemetiká) pred a/alebo po podaní lieku Temozolomide Sandoz

Pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

Ak ste novodiagnostikovaný pacient, liečba sa uskutoční v dvoch fázach:

- najskôr liečba spolu s rádioterapiou (súbežná fáza)
- následne samostatná liečba iba liekom Temozolomide Sandoz (fáza monoterapie)

Počas súbežnej fázy Váš lekár začne liečbu liekom Temozolomide Sandoz v dávke 75 mg/m² (zvyčajná dávka). Túto dávku budete užívať každý deň počas 42 dní (až do 49 dní) v kombinácii s rádioterapiou. V závislosti od Vášho krvného obrazu a toho, ako znášate Váš liek, sa dávkovanie lieku Temozolomide Sandoz môže počas súbežnej fázy predĺžiť alebo ukončiť.

Hneď ako sa rádioterapia ukončí, liečbu prerušíte na 4 týždne. Toto umožní Vášmu telu zregenerovať sa.

Potom začnete fázu monoterapie.

Počas fázy monoterapie bude dávka a spôsob užívania lieku Temozolomide Sandoz odlišný.

Váš lekár zistí Vašu presnú dávku. Môžete dostať až 6 liečebných fáz (cyklov). Každá trvá 28 dní. Vašu novú samotnú dávku Temozolomide Sandoz budete užívať raz denne počas prvých 5 dní („dni liečby“) v každom cykle. Prvá dávka bude 150 mg/m². Potom nebudete 23 dní Temozolomide Sandoz užívať. Sčítaním je to 28-dňový liečebný cyklus.

Po 28 dňoch sa začne ďalší cyklus, v ktorom budete opäť užívať Temozolomide Sandoz raz denne počas 5 dní, nasledovaných 23 dňami bez užívania Temozolomide Sandoz. Dávku Temozolomide Sandoz možno upraviť, posunúť alebo ukončiť, v závislosti od počtu Vašich krviniek a podľa toho, ako znášate Váš liek počas každého liečebného cyklu.

Pacienti s opakujúcim alebo zhoršujúcim sa nádorom (zhubným gliómom, ako je multiformný glioblastóm alebo anaplastický astrocytóm) užívajúci len Temozolomide Sandoz

Liečebný cyklus liekom Temozolomide Sandoz trvá 28 dní.

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

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

Potom bude nasledovať 23 dní bez lieku Temozolomide Sandoz. Sčítaním je to 28-dňový liečebný cyklus.

Po 28. dni sa začne nový cyklus. Znovu budete dostávať Temozolomide Sandoz raz denne po dobu 5 dní, po ktorých bude nasledovať 23 dní bez lieku Temozolomide Sandoz.

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

Ako užívať Temozolomide Sandoz

Predpísanú dávku lieku Temozolomide Sandoz užite jedenkrát denne, najlepšie v rovnakom čase každý deň.

Kapsuly užite na prázdny žalúdok; napríklad aspoň jednu hodinu predtým ako plánujete zjesť raňajky. Kapsulu (kapsuly) prehltajte celú (celé) a zapite pohárom vody. Kapsulu neotvárajte, nedrhte ani nežuвайте. 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.

V závislosti od predpísanej dávky, môže byť potrebné, aby ste spolu užívali viac ako jednu kapsulu, prípadne s odlišnými silami (obsah liečiva v mg). Farba vrchnáka na kapsule sa pre každú silu líši (pozri tabuľku nižšie).

Sila	Farba vrchnáčka
Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly	zelená
Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly	žltá

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly	ružová
Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly	modrá
Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly	gaštanová
Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly	biela

Musíte sa uistiť, že dobre rozumiете a pamätáte si nasledovné:

- koľko kapsúl potrebujete užívať každý dávkovací deň. Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika, aby Vám to napísal (vrátane farby).
- ktoré dni sú Vaše dávkovacie dni.

So svojím lekárom skontrolujte dávku zakaždým, keď začínate nový cyklus, pretože tá sa od predchádzajúceho cyklu môže líšiť.

Vždy užívajte Temozolomide Sandoz presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Chyby v tom, ako užijete tento liek, môžu mať vážne zdravotné následky.

Ak užijete viac lieku Temozolomide Sandoz, ako máte

Ak ste náhodou užili viac kapsúl lieku Temozolomide Sandoz, ako Vám bolo povedané, bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete užít Temozolomide Sandoz

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 neprejavujú u každého.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak máte akékoľvek z nasledujúcich:

- závažnú reakciu z precitlivenosti (hypersenzitivita) (žihľavka, chraptot alebo ťažkosti s dýchaním),
- nekontrolovateľné krvácanie,
- záchvaty (nepokoj),
- horúčku,
- triašku,
- závažnú bolesť hlavy, ktorá neustupuje.

Liečba liekom Temozolomide Sandoz môže spôsobiť úbytok niektorých typov krviniek. Toto môže spôsobiť, že máte zvýšený výskyt 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 vážnej forme anémie (aplastická anémia). Váš lekár bude pravidelne kontrolovať akékoľvek zmeny vo Vašej krvi a rozhodne sa, či bude potrebná iná osobitná liečba. V niektorých prípadoch sa Vaša dávka lieku Temozolomide Sandoz zníži alebo sa liečba ukončí.

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:

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

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

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

- infekcie, infekcie v ústnej dutine, infekcia v rane,
- znížený počet krviniek (neutropénia, trombocytopenia, lymfopénia)
- 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, suché alebo 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 (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Temozolomide Sandoz

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

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

Fľaša

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

Vrecko

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade kapsúl, povedzte to svojmu 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 Temozolomide Sandoz obsahuje

- Liečivo je temozolomid.

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu.

- Ďalšie zložky kapsuly sú

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), voda.
- *Atramentová potlač:* šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid kremičitý (E 172), voda.
- *Atramentová potlač:* šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), červený oxid kremičitý (E 172), voda.
- *Atramentová potlač:* šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), voda.
- *Atramentová potlač:* šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid kremičitý (E 172), červený oxid kremičitý (E 172), voda.
- *Atramentová potlač:* šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly

- *Obsah kapsuly:* bezvodá laktóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy typ A, kyselina vínna, kyselina stearová.
- *Obal kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E 171), voda.
- *Atramentová potlač:* obsahuje šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Ako vyzerá Temozolomide Sandoz a obsah balenia

Fľaša

Tvrde kapsuly sú rozdelené do fliaš z jantárového skla (typ III) s polypropylénovými uzávermi bezpečnými pred deťmi. Každá fľaša obsahuje buď 5 alebo 20 kapsúl. Fľaše tiež obsahujú vrečko s vysušovadlom. Vrečko s vysušovadlom nechajte vo fľaši. Neprehltajte ho.

Vrečko

Každá tvrdá kapsula (kapsula) je samostatne zabalená vo vrečku. Každá škatuľka obsahuje 5 alebo 20 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Temozolomide Sandoz 5 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly majú biele telo kapsuly, **zelený vrchnák** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "5".

Dĺžka každej kapsuly je približne 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 20 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo kapsuly, **žltý vrchnák** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "20".
Dĺžka každej kapsuly je približne 11,4 mm.

Temozolomide Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo kapsuly, **ružový vrchnák** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "100".
Dĺžka každej kapsuly je približne 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 140 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo kapsuly, priehľadný **vrchnák modrej farby** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "140".
Dĺžka každej kapsuly je približne 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 180 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo kapsuly, **vrchnák gaštanovej farby** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "180".
Dĺžka každej kapsuly je približne 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 250 mg tvrdé kapsuly

Tvrde kapsuly maju biele telo kapsuly, **biely vrchnák** a sú potlačené čiernym atramentom. Na vrchnáku je vytlačené "TMZ" a na tele kapsuly je vytlačené "250".
Dĺžka každej kapsuly je približne 21,4 mm.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

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

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovškova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovinsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

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

regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com
Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Sandoz S.R.L.

Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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