

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Temodal 5 mg trde kapsule  
Temodal 20 mg trde kapsule  
Temodal 100 mg trde kapsule  
Temodal 140 mg trde kapsule  
Temodal 180 mg trde kapsule  
Temodal 250 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 5 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 132,8 mg brezvodne laktoze.

### 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 182,2 mg brezvodne laktoze.

### 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 175,7 mg brezvodne laktoze.

### 140 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 140 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 246 mg brezvodne laktoze.

### 180 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 180 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 316,3 mg brezvodne laktoze.

### 250 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg temozolomida (temozolomidum).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 154,3 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

#### 5 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, neprozorno zeleno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "5 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

#### 20 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, neprozorno rumeno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "20 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

#### 100 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, neprozorno roza kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "100 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

#### 140 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, modro kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "140 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

#### 180 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, neprozorno oranžno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "180 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

#### 250 mg trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo in kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "250 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Temodal je indicirano za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom, sočasno z radioterapijo (RT) in pozneje kot monoterapija
- otrok, starih 3 leta in več, mladostnikov in odraslih bolnikov z malignim gliomom, na primer multiformnim glioblastomom ali anaplastičnim astroцитomom, ki se po standardnem zdravljenju ponovi ali napreduje.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Temodal smejo predpisati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem možganskih tumorjev.

Predpiše se lahko tudi antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

## Odmerjanje

### Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom

Zdravilo Temodal se uporablja v kombinaciji z žariščno radioterapijo (faza sočasne terapije), temu pa sledi do 6 ciklov monoterapije (monoterapijska faza) s temozolomidom (TMZ).

#### *Faza sočasne terapije*

TMZ naj bolnik jemlje peroralno v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> na dan 42 dni, sočasno z žariščno radioterapijo (60 Gy, danih v 30 delnih odmerkih). Zmanjševanje odmerka ni priporočeno, vendar se boste vsak teden odločili o morebitni odložitvi jemanja TMZ ali njegovi ukinitvi na podlagi kriterijev hematološke in nehematološke toksičnosti. TMZ lahko bolnik jemlje ves čas 42-dnevnega obdobja sočasne terapije (do 49 dni), če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ,
- število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ ,
- skupna merila toksičnosti (SMT) za nehematološko toksičnost  $\leq 1$ . stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

Med zdravljenjem morate pri bolniku enkrat na teden pregledati celotno krvno sliko. V fazi sočasne terapije odmerjanje TMZ začasno prekinite ali stalno ukinite glede na merila hematološke in nehematološke toksičnosti, kot je navedeno v preglednici 1.

<i>Preglednica 1. Prekinitev jemanja ali ukinitvev TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ <sup>a</sup>	Ukinitvev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	$\geq 10$ in $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja)	SMT 2. stopnje	SMT 3. ali 4. stopnje

a: Sočasno zdravljenje s TMZ lahko nadaljujete, če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev: absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; SMT za nehematološko toksičnost  $\leq 1$ . stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

#### *Faza monoterapije*

Štiri tedne po zaključku faze sočasnega zdravljenja s TMZ in RT naj bolnik jemlje TMZ do 6 ciklov monoterapije. V 1. ciklu (monoterapija) je odmerek zdravila 150 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečajte na 200 mg/m<sup>2</sup>, če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje  $\leq 2$  (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja), absolutno število nevtrofilcev (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Če odmerka niste povečali v 2. ciklu, ga v naslednjih ciklih ne smete povečevati. Ko pa odmerek enkrat povečate, naj ostane na ravni 200 mg/m<sup>2</sup> na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitvev zdravila med fazo monoterapije opravite, kot je opisano v preglednicah 2 in 3.

Med zdravljenjem morate 22. dan pregledati celotno krvno sliko (21 dni po prvem odmerku TMZ). Odmerek zmanjšajte ali zdravilo ukinite, kot je opisano v preglednici 3.

<i>Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo</i>		
Raven odmerka	Odmerek TMZ (mg/m <sup>2</sup> /dan)	Pripombe
-1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6. ciklom brez toksičnosti

<i>Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila TMZ med monoterapijo</i>		
Toksičnost	Zmanjšajte odmerke TMZ za eno raven <sup>a</sup>	Ukinite TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	glejte opombo b
Število trombocitov	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	glejte opombo b
SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnje	SMT 4. stopnje <sup>b</sup>

a: Ravnini odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka –1 (100 mg/m<sup>2</sup>) še vedno povzroči nesprejemljivo toksičnost
- po zmanjšanju odmerka ponovno nastopi ista nehematološka toksičnost 3. stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

### Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta ali več, s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom:

Posamezen cikel zdravljenja traja 28 dni. Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, naj jemljejo TMZ peroralno v odmerku 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih 5 dni, temu pa naj sledi 23-dnevni premor (skupaj 28 dni). Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s kemoterapijo, je začetni odmerek 150 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan 5 dni, če ni bilo hematoloških toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### Posebne skupine bolnikov

#### Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih 3 leta ali več, se TMZ uporablja samo za zdravljenje ponavljajočega se ali napredujočega malignega glioma. Izkušenj z uporabo tega zdravila pri teh otrocih je malo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Varnost in učinkovitost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je farmakokinetika TMZ podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Podatki o uporabi TMZ pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-u) ali ledvično okvaro niso na voljo. Na podlagi farmakokinetičnih lastnosti TMZ obstaja majhna verjetnost, da bo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali ledvično okvaro katerekoli stopnje potrebno zmanjšanje odmerka zdravila. Kljub temu je potrebna previdnost pri uporabi TMZ pri teh bolnikih.

#### Starejši bolniki

Pri populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih, starih od 19 do 78 let, so ugotovili, da starost ne vpliva na očistek TMZ, vendar se zdi, da so starejši bolniki (stari > 70 let) izpostavljeni večjemu tveganju za nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

Temodal trde kapsule mora bolnik jemati na tešče.

Kapsule mora bolnik pogoltniti cele s kozarcem vode in jih ne sme odpirati ali žvečiti.

Če po zaužitju odmerka bruha, ne sme še isti dan vzeti drugega odmerka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za dakarbazin (DTIC).

Huda mielosupresija (glejte poglavje 4.4).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Oportunistične okužbe in reaktivacija okužb

Med zdravljenjem s TMZ so opazili oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (kot sta HBV, CMV) (glejte poglavje 4.8).

##### Herpetični meningoencefalitis

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli TMZ v kombinaciji z radioterapijo, vključno s primeri sočasnega dajanja steroidov, opazili primere herpetičnega meningoencefalitisa (vključno s smrtnimi primeri).

##### Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*

Pilotno preskušanje podaljšane 42-dnevne sheme zdravljenja je pokazalo, da pri bolnikih, ki so sočasno prejeli TMZ in RT, obstaja še posebej veliko tveganje za nastanek pljučnice zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Profilaksa proti PCP je torej potrebna pri vseh bolnikih, ki sočasno prejemo TMZ in RT v okviru 42-dnevne sheme zdravljenja (do največ 49 dni), ne glede na število limfocitov. Če nastopi limfopenija, mora bolnik nadaljevati s profilakso, dokler se limfopenija ne povrne na stopnjo  $\leq 1$ .

Pri uporabi TMZ v okviru daljšega režima zdravljenja lahko pride do večje pogostnosti PCP, vendar morate vse bolnike, ki prejemo TMZ, še posebej tiste, ki prejemo tudi steroide, skrbno opazovati, da ugotovite morebiten pojav PCP, ne glede na režim zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejemo TMZ, zlasti v kombinaciji z deksametazonom ali drugimi steroidi, so poročali o respiratorni odpovedi s smrtnim izidom.

##### HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije okužbe z virusom hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno s tistimi, ki imajo aktivno bolezen) se je treba posvetovati s strokovnjaki za jetrne bolezni. Med zdravljenjem je potrebno ustrezno spremljati in obravnavati bolnike.

##### Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, so poročali o poškodbah jeter, vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti teste jetrne funkcije. Če vrednosti odstopajo od normalnih, mora zdravnik pred uvedbo temozolomida oceniti razmerje korist/tveganje, vključno z možnostjo odpovedi jeter s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so na 42-dnevem ciklu zdravljenja, je treba teste jetrne funkcije ponoviti na polovici cikla. Teste jetrne funkcije je potrebno pri vseh bolnikih opraviti po vsakem ciklu zdravljenja. Pri bolnikih s pomembnimi nepravilnostmi jetrne funkcije, morajo zdravniki oceniti razmerje korist/tveganje nadaljnjega zdravljenja. Hepatotoksičnost se lahko pojavi nekaj ali več tednov po zadnjem zdravljenju s temozolomidom.

##### Malignosti

Zelo redko so poročali tudi o primerih mielodisplastičnega sindroma in sekundarnih malignostih, vključno z mieloidno levkemijo (glejte poglavje 4.8).

## Antiemetično zdravljenje

Z jemanjem TMZ sta zelo pogosto povezana slabost in bruhanje. Antiemetično zdravljenje se lahko da pred uporabo TMZ ali po njej.

### Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom

Antiemetična profilaksa je priporočljiva pred začetnim odmerkom sočasne faze in je močno priporočljiva med fazo monoterapije.

### Bolniki s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom

Pri bolnikih, ki so močno bruhalo (stopnja 3 ali 4) v prejšnjih ciklih zdravljenja je potrebno antiemetično zdravljenje.

## Laboratorijske vrednosti

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, lahko pride do mielosupresije, vključno s podaljšano pancitopenijo. To lahko povzroči aplastično anemijo, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. V nekaterih primerih izpostavljenost sočasno jemanim zdravilom, ki jih povezujejo z aplastično anemijo, vključno s karbamazepinom, fenitoinom in sulfametoksazolom/trimetoprimom, otežuje oceno. Pred jemanjem zdravila morata biti izpolnjena naslednja pogoja za laboratorijske izvide: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Na 22. dan (21 dni po prvem odmerku) ali v roku 48 ur od navedenega dne, morate pregledati celotno krvno sliko in jo nato spremljati vsak teden, dokler ni ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $> 100 \times 10^9/l$ . Če med katerikoli ciklom ANC pade na  $< 1,0 \times 10^9/l$  ali število trombocitov na  $< 50 \times 10^9/l$ , morate odmerek zdravila v naslednjem ciklu zmanjšati za eno odmernostopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  in  $200 \text{ mg/m}^2$ . Najmanjši priporočeni odmerek je  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni. Izkušenj pri starejših otrocih in mladostnikih je malo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### Starejši bolniki (stari $> 70$ let)

Videti je, da je pri starejših bolnikih tveganje za nevtropenijo ali trombocitopenijo večje kot pri mlajših. Zato je pri uporabi zdravila TMZ pri starejših bolnikih potrebna posebna previdnost.

## Bolnice

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s TMZ in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev.

## Moški bolniki

Moškim, ki se zdravijo s TMZ, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po prejetem zadnjem odmerku in naj se pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih shranjevanja zamrznjene sperme (glejte poglavje 4.6).

## Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V ločeni študiji 1. faze sočasna uporaba zdravila TMZ in ranitidina ni povzročila spremembe obsega absorpcije temozolomida ali izpostavljenosti njegovemu aktivnemu presnovku, monometiltiazenoimidazol karboksamidu (MTIC).

Jemanje TMZ s hrano je povzročilo 33 % zmanjšanje  $C_{max}$  in 9 % zmanjšanje površine pod krivuljo (AUC).

Ker ni mogoče izključiti možnosti, da bi bila sprememba  $C_{max}$  lahko klinično pomembna, naj bolniki jemljejo zdravilo Temodal brez hrane.

Analiza populacijske farmakokinetike v preskušanih druge faze je pokazala, da sočasna uporaba deksametazona, proklorperazina, fenitoina, karbamazepina, ondansetrona, antagonistov receptorjev  $H_2$  ali fenobarbitala ne spremeni očistka TMZ. Sočasno jemanje z valprojsko kislino je bilo povezano z majhnim, a statistično značilnim zmanjšanjem očistka TMZ.

Ni bilo študij za določitev učinka TMZ na presnovo ali izločanje drugih zdravil. Ker pa se TMZ ne presnavlja v jetrih in se na beljakovine veže le v majhni meri, je malo verjetno, da bi vplival na farmakokinetiko drugih zdravil (glejte poglavje 5.2).

Uporaba TMZ v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami lahko poveča verjetnost mielosupresije.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o nosečnicah ni. Predklinične študije na podganah in kuncih, ki so prejeli 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravila Temodal se ne sme dajati nosečnicam. Če je uporaba v času nosečnosti nujna, morate bolnico opozoriti na možne nevarnosti zdravila za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se TMZ izloča v materino mleko, zato je treba med zdravljenjem s TMZ dojenje prekiniti.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s TMZ in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev.

#### Plodnost pri moških

TMZ ima lahko genotoksične učinke, zato morajo moški, ki se z njim zdravijo, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po prejetem zadnjem odmerku in naj se zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti zaradi zdravljenja s TMZ pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih shranjevanja zamrznjene sperme.



#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

TMZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi utrujenosti in zaspanosti (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

##### Izkušnje iz kliničnih preizkušanj

Pri bolnikih, ki so se v kliničnih preizkušanjih zdravili s TMZ, so bili najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, zaprtje, anoreksija, glavobol, utrujenost, konvulzije in izpuščaji. O večini hematoloških neželenih učinkov so poročali pogosto; pogostnost odstopanj laboratorijskih izvidov 3.-4. stopnje je navedena pod preglednico 4.

Pri bolnikih s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom sta bila navzea (43 %) in bruhanje (36 %) ponavadi 1. ali 2. stopnje (od 0 do 5 epizod bruhanja v 24 urah) in sta prenehala sama ali pa ju je bilo mogoče hitro obvladati s standardnim antiemetičnim zdravljenjem. Pojavnost hude slabosti in bruhanja je bila 4 %.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in o katerih so poročali v obdobju trženja TMZ, so navedeni v preglednici 4. Ti učinki so razvrščeni glede na organski sistem in po pogostnosti. Skupine pogostnosti so opredeljene skladno s konvencijo: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
<b>Infekcije in parazitske bolezni</b>	
Pogosti:	okužbe, herpes zoster, faringitis <sup>a</sup> , oralna kandidiaza
Občasni:	oportunistične okužbe (vključno s PCP), sepsa <sup>†</sup> , herpetični meningoencefalitis <sup>†</sup> , okužba s citomegalovirusom (CMV), reaktivacija CMV, virus hepatitisa B <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktivacija okužb, okužbe ran, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</b>	
Občasni:	mielodisplastični sindrom (MDS), sekundarni malignomi, vključno z mieloidno levkemijo
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Pogosti:	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija, levkopenija, anemija
Občasni:	podaljšana pancitopenija, aplastična anemija <sup>†</sup> , pancitopenija, petehije
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Pogosti:	alergijske reakcije
Občasni:	anafilaksija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Pogosti:	cushingoidni sindrom <sup>c</sup>
Občasni:	diabetes insipidus

*Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom*

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hiperglikemija
Občasni:	hipokaliemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
<b>Bolezni živčevja</b>	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipestezija, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija <sup>d</sup> , parestezija, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezija, senzorične motnje, motnje koordinacije
<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosti:	hemianopsija, zamegljen vid, motnje vida <sup>e</sup> , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Pogosti:	gluhost <sup>f</sup> , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih <sup>g</sup>
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni:	palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema <sup>†</sup> , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu <sup>h</sup> , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni:	odpoved jeter <sup>†</sup> , poškodba jeter, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija

*Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom*

<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, prekomerno potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ( <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i> )
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem <sup>i</sup>
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
<b>Preiskave</b>	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov <sup>j</sup> , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
Pogosti:	radiacijske poškodbe <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

<sup>b</sup> Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

<sup>c</sup> Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

<sup>d</sup> Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

<sup>e</sup> Vključuje motnje vida, očesne motnje

<sup>f</sup> Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

<sup>g</sup> vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

<sup>h</sup> Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

<sup>i</sup> Vključuje periferni edem, periferno otekanje

<sup>j</sup> Vključuje zvišane vrednosti testov delovanja jeter, zvišano alanin-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

<sup>k</sup> Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

<sup>†</sup> Vključuje primere s smrtnim izidom

### Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

#### *Laboratorijski izvidi*

Opažali so mielosupresijo (nevtropenijo in trombocitopenijo), kar so znani toksični učinki večine citotoksičnih snovi, vključno s TMZ, ki tudi omejujejo njihov odmerek. Ko so sešteli nenormalne laboratorijske izvide in neželene sopojava iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 %

bolnikov opažali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopojavi. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopojavi, so opažali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli TMZ.

### Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

#### *Laboratorijski izvidi*

Trombocitopenija in nevtropenija 3. in 4. stopnje sta se pojavili pri 19 % in 17 % bolnikov, zdravljenih zaradi malignega glioma. Zaradi njiju je bila potrebna hospitalizacija in/ali prekinitve zdravljenja s TMZ pri 8 % oz. 4 % bolnikov. Mielosupresija je bila predvidljiva (ponavadi se je pojavila v prvih nekaj ciklih in je bila najizrazitejša med 21. in 28. dnevom), okrevanje pa je bilo hitro, ponavadi v 1 do 2 tednih. Opazili niso nobenih dokazov kumulativne mielosupresije. Trombocitopenija lahko poveča tveganje za pojav krvavitev, nevtropenija ali levkopenija pa tveganje za okužbe.

#### *Spol*

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke od 101 ženske in 169 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu nevtrofilcev, ter od 110 žensk in 174 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu trombocitov. Pri ženskah so ugotovili 12 % pogostnost nevtropenije 4. stopnje (absolutno število nevtrofilcev (ANC)  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), v primerjavi s 5 % pri moških, medtem ko je pogostnost trombocitopenije ( $< 20 \times 10^9/l$ ) pri ženskah znašala 9 %, v primerjavi s 3 % pri moških, torej so bile v prvem ciklu terapije pri ženskah te pogostnosti večje kot pri moških. Po podatkih o ponavljajočem se gliomu pri 400 preiskovancih se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 8 % žensk in pri 4 % moških preiskovancev, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 8 % žensk in 3 % moških preiskovancev. V študiji pri 288 preiskovancih z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 3 % žensk in 0 % moških, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 1 % žensk in 0 % moških.

### Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih 3-18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom visoke stopnje, ki so zdravilo prejeli 5 dni, na vsakih 28 dni. Čeprav je število podatkov omejeno, se pričakuje, da ga otroci prenašajo enako dobro kot odrasli. Varnost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni bila dokazana.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih so klinično ovrednotili odmerke 500, 750, 1.000 in 1.250 mg/m<sup>2</sup> (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opažali pri vseh odmerkih, vendar je pričakovati, da so hujši pri večjih odmerkih. En bolnik je vzel prevelik odmerek 10.000 mg (skupni odmerek za en 5-dnevni cikel). Med prijavljenimi neželenimi učinki so bili pancitopenija, pireksija, odpoved več organov in smrt. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so jemali priporočeni odmerek dlje kot 5 dni zdravljenja (do 64 dni). Med neželenimi učinki je bila supresija kostnega mozga, z okužbo ali brez nje, ki je bila v nekaterih primerih huda in dolgotrajna in je povzročila smrt. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebna hematološka ocena. Po potrebi uvedite podporne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila – Drugi alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01A X03

#### Mehanizem delovanja

Temozolomid je zdravilo iz skupine triazenov, ki se pri fiziološkem pH hitro kemično pretvori v aktivni monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC). Citotoksičnost MTIC je verjetno v prvi vrsti posledica alkiliranja gvanina na položaju O<sup>6</sup>, z dodatnim alkiliranjem na položaju N<sup>7</sup>. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

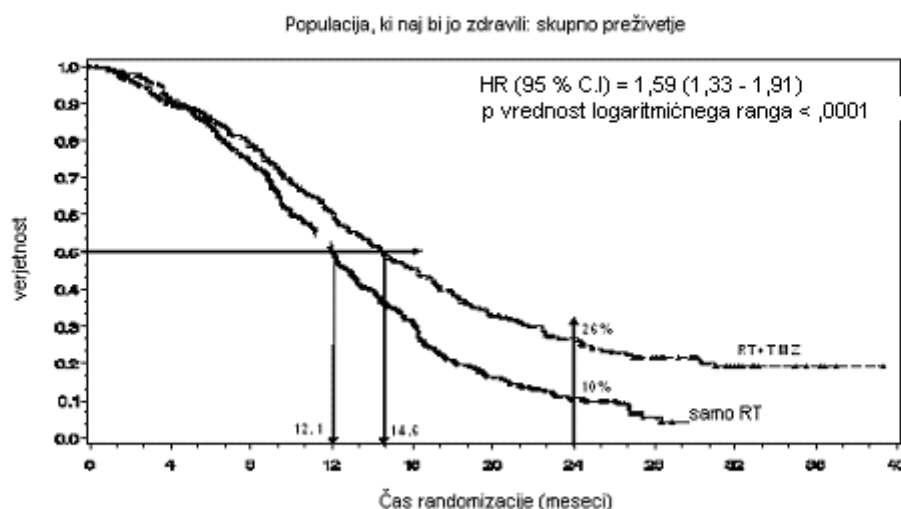
#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ + RT (n=287), druga pa samo RT (n=286). Bolniki iz dela študije, ki so prejeli TMZ + RT, so sočasno jemali tudi TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) enkrat na dan. Začeli so ga jemati prvi dan RT in so ga jemali do zadnjega dne RT, skupaj 42 dni (do največ 49 dni). Temu je sledila faza monoterapije s TMZ (od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup>) od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla, do največ 6 ciklov, ki se je začela 4 tedne po koncu RT. Bolniki v kontrolnem delu študije so prejeli le RT. Med RT sta bili potrebni profilaksa proti pljučnici zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP) in kombinirana terapija s TMZ.

TMZ so bolniki jemali kot zadnji poskus terapije v fazi spremljanja pri 161 bolnikih od 282 (57 %) v delu študije samo z RT in pri 62 bolnikih od 277 (22 %) v delu študije s TMZ + RT.

Količnik tveganja (KT) za skupno preživetje je bil 1,59 (95 % IZ za KT=1,33 -1,91) z logaritmičnim rangom  $p < 0,0001$  v prid delu študije s TMZ. Ocenjena verjetnost preživetja bolnika 2 leti ali več (26 % v primerjavi z 10 %) je bila večja za del študije z RT + TMZ. Pri dodatku sočasne terapije s TMZ k radioterapiji, ki ji sledi monoterapija s TMZ, med zdravljenjem bolnikov z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom so ugotovili statistično značilno izboljšanje skupnega preživetja (OS) v primerjavi s samo RT (Slika 1).



### *Slika 1. Kaplan-Meierjeve krivulje skupnega preživetja (populacija, ki naj bi jo zdravili)*

Rezultati študije niso skladni pri podskupini s slabim odzivom (WHO PS=2, n=70), čas skupnega preživetja in napredovanje bolezni pa je podobno v obeh primerih. Vendar pa se v tej skupini niso pojavila nepričakovana tveganja.

#### Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Podatki o klinični učinkovitosti zdravila pri bolnikih z multiformnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«]  $\geq 70$ ), ki napreduje ali se je ponovil po kirurškem posegu in RT, temeljijo na dveh kliničnih preskušanjih s peroralno uporabo TMZ. Eno je bilo neprimerjalno preskušanje pri 138 bolnikih (29 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo), drugo pa randomizirano, z učinkovino nadzorovano kontrolirano preskušanje TMZ in prokarbazina pri skupaj 225 bolnikih (67 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo na osnovi nitrozouree). V obeh preskušanjih je bila primarna končna točka preskušanja čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – »progression-free survival«), ugotovljen na podlagi NMR posnetkov, ali poslabšanje nevrološkega statusa bolnika. V neprimerjalnem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih 19 %, mediana vrednost PFS 2,1 meseca in mediana vrednost celotnega preživetja 5,4 mesecev. Objektivno ugotovljena stopnja odzivanja bolnikov na zdravljenje določena na podlagi NMR posnetkov, je bila 8 %.

V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih statistično značilno daljši pri TMZ kot pri prokarbazinu (21 % v primerjavi z 8 %, hi-kvadrat,  $p = 0,008$ ), z mediano vrednostjo PFS 2,89 meseca za temozolomid in 1,88 meseca za prokarbazin (test log. ranga  $p = 0,0063$ ). Mediana vrednost časa preživetja je bila 7,34 mesecev za TMZ in 5,66 mesecev za prokarbazin (test log. ranga  $p = 0,33$ ). Po 6 mesecih je bil delež preživelih bolnikov statistično značilno večji v skupini, ki je prejela TMZ (60 %), kot v tisti, ki je prejela prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat,  $p = 0,019$ ). Pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo, so ugotavljali koristne učinke zdravila pri bolnikih z indeksom kliničnega stanja po Karnofskyju  $\geq 80$ .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega statusa so bili v prid TMZ v primerjavi s prokarbazinom, kar velja tudi za izsledke glede časa do poslabšanja stanja zmogljivosti bolnika po Karnofskyju (upad na KPS  $< 70$  ali zmanjšanje za najmanj 30 točk). Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni za našete končne točke je bila za 0,7 do 2,1 meseca daljša za TMZ kot za prokarbazin (test log. ranga  $p = < 0,01$  do  $0,03$ ).

#### Ponavljajoči se anaplastični astroцитom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astroцитomom ob prvem recidivu je bila 6-mesečna vrednost PFS (preživetje brez napredovanja bolezni) 46 %. Mediana vrednost časa brez napredovanja bolezni je bila 5,4 mesece. Mediana vrednost celotnega preživetja je bila 14,6 mesecev. Po ugotovitvi osrednjega ocenjevalca je bil delež odziva v populaciji, ki so jo želeli zdraviti (ITT, n=162) 35 % (13 popolno okrevanje in 43 delno okrevanje). Pri 43 bolnikih so poročali o stabilnem stanju bolezni. Šestmesečno preživetje brez sopojavov v populaciji, ki so jo želeli zdraviti (ITT – »intent-to-treat«), je bilo 44 %. Mediana vrednost preživetja brez sopojavov je bila 4,6 mesecev, kar je podobno izsledkom za preživetje brez napredovanja bolezni. Pri ustrezni histološki populaciji so bili izsledki učinkovitosti podobni. Doseganje objektivnega radiološkega odziva in ohranjanje stanja brez napredovanja bolezni je bilo močno povezano z ohranitvijo ali izboljšanjem kakovosti življenja.

#### Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih 3-18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astroцитomom visoke stopnje. TMZ so dajali 5 dni vsakih 28 dni. Bolniki so TMZ prenašali podobno kot odrasli.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

TMZ spontano hidrolizira pri fiziološki vrednosti pH predvsem do aktivnih presnovkov, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamida (MTIK), MTIK pa spontano hidrolizira do 5-amino-imidazol-4-karboksamida (AIK), znanega intermedata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, in metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O<sup>6</sup> in N<sup>7</sup>. Glede na vrednost AUC za temozolomid sta izpostavljenosti MTIK-u in AIK-u ~ 2,4 % in 23 %. *In vivo* je bila razpolovna doba  $t_{1/2}$  za MTIK podobna razpolovni dobi temozolomida, tj. 1,8 ure.

### Absorpcija

Po peroralnem vnosu se pri odraslih zdravilo TMZ hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo že v 20 minutah po zaužitju odmerka (srednja vrednost časa med 0,5 in 1,5 ure). Po peroralnem jemanju TMZ, označenega s <sup>14</sup>C, je bila srednja vrednost količine <sup>14</sup>C, izločene v blatu 7 dni po odmerku 0,8 %, kar kaže na popolno absorpcijo.

### Porazdelitev

TMZ se v majhni meri veže na beljakovine (10 % do 20 %), zato ni pričakovati, da bi medsebojno deloval z zdravili z učinkovinami, ki se dobro vežejo na beljakovine.

Študije z uporabo PET pri človeku in predklinični podatki kažejo, da TMZ hitro prehaja hematoencefalno pregrado in da je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF – »*celebrospinal fluid*«). Prehajanje v CSF so potrdili pri enem bolniku. Izpostavljenost TMZ v CSF, določena na podlagi AUC za TMZ, je bila približno 30 % tiste v plazmi, kar je v skladu s podatki, ki so jih dobili pri živalih.

### Izločanje

Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) v plazmi je približno 1,8 ure. Zdravilo <sup>14</sup>C se izloča predvsem preko ledvic. Po peroralni uporabi se v 24 urah s sečem v nespremenjeni obliki izloči približno 5 % do 10 % odmerka, preostanek pa se izloči v obliki temozolomidske kisline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC) ali neopredeljenih polarnih presnovkov.

Koncentracije v plazmi se večajo sorazmerno z odmerkom. Plazemski očistek, porazdelitveni volumen in razpolovna doba niso odvisni od odmerka.

### Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike TMZ je pokazala, da plazemski očistek TMZ ni odvisen od starosti, delovanja ledvic ali kajenja. V ločeni študiji farmakokinetike temozolomida so ugotavljali, da so plazemski farmakokinetični profili pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro podobni profilom pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pri otrocih je bila vrednost AUC večja kot pri odraslih, medtem ko je bil največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD – »*maximum tolerated dose*«), pri obojih 1.000 mg/m<sup>2</sup> na cikel.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in psih so opravili študije toksičnosti enega cikla (5 dni jemanja zdravila, 23 dni brez zdravila), 3 ciklov in 6 ciklov. Toksični učinki so prizadeli predvsem kostni mozeg, limforetikularni sistem, testise in prebavila. V večjih odmerkih, ki so povzročili smrt pri 60 % do 100 % testiranih podgan in psov, pa se je pojavila degeneracija mrežnice. Pri večini toksičnih učinkov so bili vidni znaki reverzibilnosti, razen pri neželenih učinkih na moške reproduktivne organe in degeneracijo mrežnice. Ker pa so bili odmerki, ki naj bi povzročili degeneracijo mrežnice, v razponu letalnih odmerkov, in v kliničnih študijah niso opazili podobnih učinkov, so menili, da ta izsledek ni klinično pomemben.

TMZ je embriotoksična, teratogena in genotoksična alkilirajoča snov. Za podgane in pse je bolj toksičen kot za ljudi in njegov klinični odmerek je približno enak minimalnemu letalnemu odmerku za podgane in pse. Kaže, da je od odmerka odvisen upad števila levkocitov in trombocitov občutljiv kazalec toksičnosti zdravila. V študijah šestih ciklov pri podganah so opažali različne neoplazme, vključno s karcinomom dojke, keratoakantom kože in bazalnoceličnim adenomom, v študijah pri psih pa niso opažali nobenih tumorjev ali preneoplastičnih sprememb. Zdi se, da so podgane še posebej občutljive za onkogene učinke TMZ, saj se prvi tumorji pojavijo že v roku treh mesecev od začetka dajanja zdravila. Ta doba latence je zelo kratka, tudi če upoštevamo, da gre za alkilirajočo snov.

Rezultati testa Ames/Salmonella in testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih iz periferne krvi (HPBL – »*Human Peripheral Blood Lymphocyte*«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### 5 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,  
vinska kislina,  
stearinska kislina.

##### Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat,  
rumeni železov oksid (E 172),  
indigotin (E 132).

##### Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

#### 20 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,  
vinska kislina,  
stearinska kislina.

##### Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat,  
rumeni železov oksid (E 172).



Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

100 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvoden koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,  
vinska kislina,  
stearinska kislina.

Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat,  
rdeči železov oksid (E 172).

Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

140 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvoden koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,  
vinska kislina,  
stearinska kislina.

Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat,  
indigotin (E 132).

Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

180 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvoden koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,

vinska kislina,  
stearinska kislina.

Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat,  
rumeni železov oksid (E 172),  
rdeči železov oksid (E 172).

Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

250 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob tipa A,  
vinska kislina,  
stearinska kislina.

Ovojnica kapsule:

želatina,  
titanov dioksid (E 171),  
natrijev lavrilsulfat.

Napis:

šelak,  
propilenglikol (E 1520),  
prečiščena voda,  
amonijev hidroksid,  
kalijev hidroksid,  
črni železov oksid (E 172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečke so iz linearnega polietilena nizke gostote (najbolj notranja plast), aluminija in polietilen terftalata.

Vsaka vrečka vsebuje 1 trdo kapsulo in se nahaja v kartonasti škatli.

Kartonasta škatla vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno pakiranih v vrečke.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Kapsul ne smete odpirati. Če se kapsula poškoduje, se izogibajte stiku praška z vašo kožo ali sluznico. Če pride zdravilo Temodal v stik s kožo ali sluznico, jo morate takoj in temeljito umiti z milom in vodo.

Bolnikom je treba svetovati, naj zdravilo shranjujejo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke življenjsko nevarno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### 5 mg trde kapsule

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

### 20 mg trde kapsule

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

### 100 mg trde kapsule

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

### 140 mg trde kapsule

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

### 180 mg trde kapsule

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

### 250 mg trde kapsule

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. januar 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 17. december 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg temozolomida.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,5 mg temozolomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 55,2 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temodal je indicirano za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom, sočasno z radioterapijo (RT) in pozneje kot monoterapija
- otrok, starih 3 leta in več, mladostnikov in odraslih bolnikov z malignimi gliomi, npr. multifornimi glioblastomi ali anaplastičnimi astroцитomi, ki se po standardnem zdravljenju ponovijo ali napredujejo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Temodal smejo predpisati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem možganskih tumorjev.

Predpiše se lahko tudi antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

#### Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom

Zdravilo Temodal se uporablja v kombinaciji z žariščno radioterapijo (faza sočasne terapije), temu pa sledi do 6 ciklov monoterapije (monoterapijska faza) z temozolomidom (TMZ).

#### *Faza sočasne terapije*

TMZ naj bolnik jemlje v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> na dan 42 dni, sočasno z žariščno radioterapijo (60 Gy, danih v 30 delnih odmerkih). Zmanjševanje odmerka ni priporočeno, vendar se boste vsak teden odločili o morebitni odložitvi jemanja TMZ ali njegovi ukinitvi na podlagi kriterijev hematološke in nehematološke toksičnosti.

TMZ lahko bolnik jemlje ves čas 42-dnevnega obdobja sočasne terapije (do 49 dni), če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ;

- število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ ;
- skupna merila toksičnosti (SMT) za nehematološko toksičnost  $\leq 1$ . stopnje (z izjemo alopecije, navzee in bruhanja).

Med zdravljenjem morate pri bolniku enkrat na teden pregledati celotno krvno sliko. V fazi sočasne terapije odmerjanje TMZ začasno prekinite ali stalno ukinite glede na merila hematološke in nehematološke toksičnosti, kot je navedeno v preglednici 1.

<i>Preglednica 1. Prekinitev ali ukinitvev jemanja TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev <sup>a</sup> TMZ	Ukinitvev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	$\geq 10$ in $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, navzee in bruhanja)	SMT 2. stopnje	SMT 3. ali 4. stopnje

a: Sočasno zdravljenje s TMZ lahko nadaljujete, če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev: absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; SMT za nehematološko toksičnost  $\leq 1$ . stopnje (z izjemo alopecije, navzee in bruhanja).

### *Faza monoterapije*

Štiri tedne po zaključku faze sočasnega zdravljenja s TMZ in RT naj bolnik jemlje TMZ do 6 ciklov monoterapije. V 1. ciklu (monoterapije) je odmerek zdravila  $150 \text{ mg/m}^2$  enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečajte na  $200 \text{ mg/m}^2$ , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje  $\leq 2$  (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja), absolutno število nevtrofilcev (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Če odmerka niste povečali v 2. ciklu, ga v naslednjih ciklih ne smete povečevati. Ko pa odmerek enkrat povečate, naj ostane na ravni  $200 \text{ mg/m}^2$  na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitvev zdravila med fazo monoterapije opravite, kot je opisano v preglednicah 2 in 3.

Med zdravljenjem morate 22. dan pregledati celotno krvno sliko (21 dni po prvem odmerku TMZ). Odmerek zmanjšajte ali zdravljenje ukinite, kot je opisano v tabeli 3.

<i>Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo</i>		
Raven odmerka	Odmerek TMZ ( $\text{mg/m}^2/\text{dan}$ )	Opombe
-1	100	Zmanjšanje zaradi predhodne toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6. ciklom brez toksičnosti

<i>Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitvev TMZ med monoterapijo</i>		
Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven <sup>a</sup>	Ukinite TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$< 1,0 \times 10^9/l$	Glejte opombo b
Število trombocitov	$< 50 \times 10^9/l$	Glejte opombo b
SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, navzee in bruhanja)	SMT 3. stopnje	SMT 4. stopnje <sup>b</sup>

a: Ravni odmerkov TMZ so v preglednici 2

b: TMZ morate ukiniti, če

- raven odmerka -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) še vedno povzroči nesprejemljivo toksičnost
- po zmanjšanju odmerka ponovno nastopi ista nehematološka toksičnost 3. stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta ali več, s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom:

Posamezen cikel zdravljenja traja 28 dni. Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, naj jemljejo TMZ v odmerku 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih 5 dni, temu pa naj sledi 23-dnevni premor (skupaj 28 dni). Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s kemoterapijo, je začetni odmerek 150 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan 5 dni, če ni bilo hematoloških toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

*Pediatrična populacija*

Pri bolnikih starih 3 leta ali več, se TMZ sme uporabljati samo za zdravljenje ponavljajočega se ali napredujočega malignega glioma. Izkušenj z uporabo tega zdravila pri teh otrocih je malo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Varnost in učinkovitost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

*Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro*

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je farmakokinetika TMZ podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Podatki o uporabi TMZ pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Childu) ali ledvično okvaro, niso na voljo. Na podlagi farmakokinetičnih lastnosti TMZ obstaja majhna verjetnost, da bo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali ledvično okvaro katerekoli stopnje potrebno zmanjšanje odmerka zdravila. Kljub temu je potrebna previdnost pri uporabi TMZ pri teh bolnikih.

*Starejši bolniki*

Pri populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih, starih od 19 do 78 let, so ugotovili, da starost ne vpliva na očistek TMZ, vendar se zdi, da so starejši bolniki (stari > 70 let) izpostavljeni večjemu tveganju za nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje se sme dejati **samo z intravenskim infundiranjem**. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti, na primer intratekalni, intramuskularni ali subkutani. Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje se sme dajati v isto intravensko linijo z injekcijo 0,9% natrijevega klorida. Zdravilo je nekompatibilno z raztopino dekstroze.

Ustrezni odmerek TMZ je treba infundirati intravensko, s črpalko, infundiranje pa mora trajati 90 minut.

Kot pri drugih podobnih kemoterapevtikih, je priporočena previdnost, da se izognete ektravazaciji. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje, so poročali o lokalnih neželenih reakcijah na mestu injiciranja. Predklinične študije niso pokazale trajne poškodbe tkiva (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Zdravilo Temodal je na voljo tudi v obliki trdih kapsul (za peroralno uporabo). Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje, ki se intravensko infundira 90 min, je biološko ekvivalentno formulaciji v trdih kapsulah (glejte poglavje 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za dakarbazin (DTIC).

Huda mielosupresija (glejte poglavje 4.4).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Oportunistične okužbe in reaktivacija okužb

Med zdravljenjem s TMZ so opazili oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (kot sta HBV, CMV) (glejte poglavje 4.8).

##### Herpetični meningoencefalitis

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli TMZ v kombinaciji z radioterapijo, vključno s primeri sočasnega dajanja steroidov, opazili primere herpetičnega meningoencefalitisa (vključno s smrtnimi primeri).

##### Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*

Pilotno preskušanje podaljšane 42-dnevne sheme zdravljenja je pokazalo, da pri bolnikih, ki so sočasno prejeli TMZ in RT, obstaja še posebej veliko tveganje za nastanek pljučnice zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Profilaksa proti PCP je torej potrebna pri vseh bolnikih, ki sočasno prejemo TMZ in RT v okviru 42-dnevne sheme zdravljenja (do največ 49 dni), ne glede na število limfocitov. Če nastopi limfopenija, mora bolnik nadaljevati s profilakso, dokler se limfopenija ne povrne na stopnjo  $\leq 1$ .

Pri uporabi TMZ v okviru daljšega režima zdravljenja lahko pride do večje pogostnosti PCP, vendar morate vse bolnike, ki prejemo TMZ, še posebej tiste, ki prejemo tudi sterioide, skrbno opazovati, da ugotovite morebiten pojav PCP, ne glede na režim zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejemo TMZ, zlasti v kombinaciji z deksametazonom ali drugimi steroidi, so poročali o respiratorni odpovedi s smrtnim izidom.

##### HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije okužbe z virusom hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno s tistimi, ki imajo aktivno bolezen) se je treba posvetovati s strokovnjaki za jetrne bolezni. Med zdravljenjem je potrebno ustrezno spremljati in obravnavati bolnike.

##### Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, so poročali o poškodbah jeter, vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti teste jetrne funkcije. Če vrednosti odstopajo od normalnih, mora zdravnik pred uvedbo temozolomida oceniti razmerje korist/tveganje, vključno z možnostjo odpovedi jeter s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so na 42-dnevnem ciklu zdravljenja, je treba teste jetrne funkcije ponoviti na polovici cikla. Teste jetrne funkcije je potrebno pri vseh bolnikih opraviti po vsakem ciklu zdravljenja. Pri bolnikih s pomembnimi nepravilnostmi jetrne funkcije, morajo zdravniki oceniti razmerje korist/tveganje nadaljnjega zdravljenja. Hepatotoksičnost se lahko pojavi nekaj ali več tednov po zadnjem zdravljenju s temozolomidom.

##### Malignosti

Zelo redko so poročali tudi o primerih mielodisplastičnega sindroma in sekundarnih malignostih, vključno z mieloidno levkemijo (glejte poglavje 4.8).



## Antiemetično zdravljenje

Navzea in bruhanje sta pogosto povezana z zdravljenjem s TMZ. Antiemetično zdravljenje se lahko da pred uporabo TMZ ali po njej.

### Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom

Antiemetična profilaksa je priporočljiva pred začetnim odmerkom sočasne faze in je močno priporočljiva med fazo monoterapije.

### Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Pri bolnikih, ki so močno bruhalo (stopnja 3 ali 4) v prejšnjih ciklih zdravljenja, je potrebno antiemetično zdravljenje.

## Laboratorijske vrednosti

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, lahko pride do mielosupresije, vključno s podaljšano pancitopenijo. To lahko povzroči aplastično anemijo, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. V nekaterih primerih izpostavljenost sočasno jemanju zdravilom, ki jih povezujejo z aplastično anemijo, vključno s karbamazepinom, fenitoinom in sulfametoksazolom/trimetoprimom, otežuje oceno. Pred jemanjem zdravila morata biti izpolnjena naslednja pogoja za laboratorijske izvide:  $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Na 22. dan (21 dni po prvem odmerku) ali v roku 48 ur od navedenega dne, morate pregledati celotno krvno sliko in jo nato spremljati vsak teden, dokler ni  $ANC > 1,5 \times 10^9/l$  in število trombocitov  $> 100 \times 10^9/l$ . Če med katerikoli ciklom ANC pade na  $< 1,0 \times 10^9/l$  ali število trombocitov na  $< 50 \times 10^9/l$ , morate odmerek zdravila v naslednjem ciklu zmanjšati za eno odmernostopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  in  $200 \text{ mg/m}^2$ . Najmanjši priporočeni odmerek je  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni. Izkušenj pri starejših otrocih in mladostnikih je malo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### Starejši bolniki (stari > 70 let)

Videti je, da je pri starejših bolnikih tveganje za nevtropenijo ali trombocitopenijo večje kot pri mlajših. Zato je pri uporabi zdravila TMZ pri starejših bolnikih potrebna posebna previdnost.

## Bolnice

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s TMZ in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev.

### Moški bolniki

Moškim, ki se zdravijo s TMZ, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po prejetem zadnjem odmerku in naj se pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih shranjevanja zamrznjene sperme (glejte poglavje 4.6).

## Natrij

To zdravilo vsebuje 55,2 mg natrija na vialo, kar je enako 2,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V ločeni študiji 1. faze, sočasna uporaba TMZ in ranitidina ni povzročila spremembe obsega absorpcije temozolomida ali izpostavljenosti njegovemu aktivnem presnovku monometiltriazenoimidazol karboksamidu (MTIK).

Analiza populacijske farmakokinetike v preskušanjih 2. faze je pokazala, da sočasna uporaba deksametazona, proklorperazina, fenitoina, karbamazepina, ondansetrona, antagonistov receptorjev H<sub>2</sub> ali fenobarbitala ne spremeni očistka TMZ. Sočasno jemanje z valprojsko kislino je bilo povezano z majhnim, a statistično pomembnim zmanjšanjem očistka TMZ.

Študij za določitev učinka TMZ na presnovo ali izločanje drugih zdravil niso izvedli. Ker pa se TMZ ne presnavlja v jetrih in se na beljakovine veže le v majhni meri, je malo verjetno, da bi vplival na farmakokinetiko drugih zdravil (glejte poglavje 5.2).

Uporaba TMZ v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami lahko poveča verjetnost mielosupresije.

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o nosečnicah ni. Predklinične študije na podganah in kuncih, ki so prejeli 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravila Temodal se ne sme dajati nosečnicam. Če je uporaba v času nosečnosti nujna, morate bolnico opozoriti na možne nevarnosti zdravila za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se TMZ izloča v materino mleko, zato je treba med zdravljenjem s TMZ dojenje prekiniti.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s TMZ in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev.

#### Plodnost pri moških

TMZ ima lahko genotoksične učinke, zato morajo moški, ki se z njim zdravijo, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po prejetem zadnjem odmerku in naj se zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti zaradi zdravljenja s TMZ pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih shranjevanja zamrznjene sperme.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

TMZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi utrujenosti in zaspanosti (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

##### Izkušnje iz kliničnih preskušanj s trdimi kapsulami

Pri bolnikih, ki so se v kliničnih preizkušanjih zdravili s TMZ, so bili najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, zaprtje, anoreksija, glavobol, utrujenost, konvulzije in izpuščaji. O večini hematoloških neželenih učinkov so poročali pogosto; pogostnost odstopanj laboratorijskih izvidov 3.-4. stopnje je navedena pod preglednico 4.

Pri bolnikih s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom sta bila navzea (43 %) in bruhanje (36 %) ponavadi 1. ali 2. stopnje (od 0 do 5 epizod bruhanja v 24 urah) in sta prenehala sama ali pa ju je bilo mogoče hitro obvladati s standardnim antiemetičnim zdravljenjem. Pojavnost hude slabosti in bruhanja je bila 4 %.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in o katerih so poročali v obdobju trženja TMZ, so navedeni v preglednici 4. Ti učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
<b>Infekcije in parazitske bolezni</b>	
Pogosti:	okužbe, herpes zoster, faringitis <sup>a</sup> , oralna kandidiaza
Občasni:	oportunistične okužbe (vključno s PCP), sepsa <sup>†</sup> , herpetični meningoencefalitis <sup>†</sup> , okužba s citomegalovirusom (CMV), reaktivacija CMV, virus hepatitisa B <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktivacija okužb, okužbe ran, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</b>	
Občasni:	mielodisplastični sindrom (MDS), sekundarni malignomi, vključno z mieloidno levkemijo
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Pogosti:	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija, levkopenija, anemija
Občasni:	podaljšana pancitopenija, aplastična anemija <sup>†</sup> , pancitopenija, petehije
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Pogosti:	alergijske reakcije
Občasni:	anafilaksija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Pogosti:	cushingoidni sindrom <sup>c</sup>
Občasni:	diabetes insipidus

*Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom*

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hiperglikemija
Občasni:	hipokaliemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
<b>Bolezni živčevja</b>	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipestezija, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija <sup>d</sup> , parestezija, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezija, senzorične motnje, motnje koordinacije
<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosti:	hemianopsija, zamegljen vid, motnje vida <sup>e</sup> , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Pogosti:	gluhost <sup>f</sup> , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih <sup>g</sup>
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni:	palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema <sup>†</sup> , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu <sup>h</sup> , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni:	odpoved jeter <sup>†</sup> , poškodba jeter, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija

*Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom*

<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, prekomerno potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ( <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i> )
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem <sup>i</sup>
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
<b>Preiskave</b>	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov <sup>j</sup> , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
Pogosti:	radiacijske poškodbe <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

<sup>b</sup> Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

<sup>c</sup> Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

<sup>d</sup> Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

<sup>e</sup> Vključuje motnje vida, očesne motnje

<sup>f</sup> Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

<sup>g</sup> vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

<sup>h</sup> Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

<sup>i</sup> Vključuje periferni edem, periferno otekanje

<sup>j</sup> Vključuje zvišane vrednosti testov delovanja jeter, zvišano alanin-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

<sup>k</sup> Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

<sup>†</sup> Vključuje primere s smrtnim izidom

### Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

#### *Laboratorijski izvidi*

Opažali so mielosupresijo (nevtropenijo in trombocitopenijo), kar so znani toksični učinki večine citotoksičnih snovi, vključno s TMZ, ki tudi omejujejo njihov odmerek. Ko so sešteli nenormalne laboratorijske izvide in neželene sopojava iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 %

bolnikov opažali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopojavi. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopojavi, so opažali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli TMZ.

### Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

#### *Laboratorijski izvidi*

Trombocitopenija in nevtropenija 3. in 4. stopnje sta se pojavili pri 19 % in 17 % bolnikov, zdravljenih zaradi malignega glioma. Zaradi njiju je bila potrebna hospitalizacija in/ali prekinitve zdravljenja s TMZ pri 8 % oz. 4 % bolnikov. Mielosupresija je bila predvidljiva (ponavadi se je pojavila v prvih nekaj ciklih in je bila najizrazitejša med 21. in 28. dnevom), okrevanje pa je bilo hitro, ponavadi v 1 do 2 tednih. Opazili niso nobenih dokazov kumulativne mielosupresije. Trombocitopenija lahko poveča tveganje za pojav krvavitev, nevtropenija ali levkopenija pa tveganje za okužbe.

#### *Spol*

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke od 101 ženske in 169 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu nevtrofilcev, ter od 110 žensk in 174 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu trombocitov. Pri ženskah so ugotovili 12 % pogostnost nevtropenije 4. stopnje (absolutno število nevtrofilcev (ANC)  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), v primerjavi s 5 % pri moških, medtem ko je pogostnost trombocitopenije ( $< 20 \times 10^9/l$ ) pri ženskah znašala 9 %, v primerjavi s 3 % pri moških, torej so bile v prvem ciklu terapije pri ženskah te pogostnosti večje kot pri moških. Po podatkih o ponavljajočem se gliomu pri 400 preiskovancih se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 8 % žensk in pri 4 % moških preiskovancev, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 8 % žensk in 3 % moških preiskovancev. V študiji pri 288 preiskovancih z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 3 % žensk in 0 % moških, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 1 % žensk in 0 % moških.

### Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih 3-18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astroцитomom visoke stopnje, ki so zdravilo prejeli 5 dni, na vsakih 28 dni. Čeprav je število podatkov omejeno, se pričakuje, da ga otroci prenašajo enako dobro kot odrasli. Varnost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni bila dokazana.

### Izkušnje iz kliničnih preskušanj z intravensko uporabo

Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje dovaja enak odmerek TMZ in zagotavlja enako izpostavljenost TMZ in njegovem aktivnem presnovku, MTIK, kot ustrezne trde kapsule Temodal (glejte poglavje 5.2). Neželene reakcije, o katerih so poročali v dveh študijah z intravensko formulacijo (n=35), ki pa se niso pojavile v študijah, v katerih so uporabljali trde kapsule, so bile reakcije na mestu infundiranja: bolečina, draženje, pruritus, občutek vročine, otekanje in eritem ter hematomi.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih so klinično ovrednotili odmerke 500, 750, 1.000 in 1.250 mg/m<sup>2</sup> (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opažali pri vseh

odmerkih, vendar je pričakovati, da so hujši pri večjih odmerkih. En bolnik je vzel prevelik odmerek 10.000 mg (skupni odmerek za en 5-dnevni cikel). Med prijavljenimi neželenimi učinki so bili pancitopenija, pireksija, odpoved več organov in smrt. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so jemali priporočeni odmerek dlje kot 5 dni zdravljenja (do 64 dni). Med neželenimi učinki je bila supresija kostnega mozga, z okužbo ali brez nje, ki je bila v nekaterih primerih huda in dolgotrajna in je povzročila smrt. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebna hematološka ocena. Po potrebi uvedite podporne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila – drugi alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01A X03

#### Mehanizem delovanja

Temozolomid je snov iz skupine triazenov, ki se pri fiziološkem pH hitro kemično pretvori v aktivni monometiltriazenoimidazol karboksamid (MTIK). Citotoksičnost MTIK je verjetno predvsem posledica alkiliranja gvanina na položaju O<sup>6</sup>, z dodatnim alkiliranjem na položaju N<sup>7</sup>. Nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

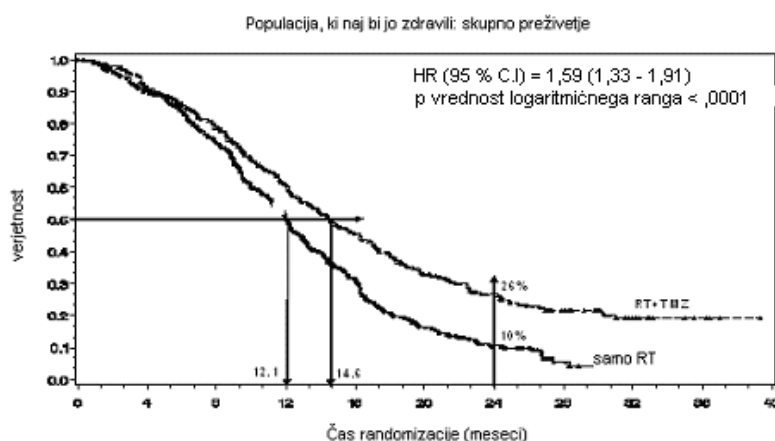
#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Novo diagnosticiran multiformni glioblastom*

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ + RT (n=287), druga pa samo RT (n=286). Bolniki iz dela študije, ki so prejeli TMZ + RT, so sočasno jemali tudi TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) enkrat na dan. Začeli so ga jemati prvi dan RT in so ga jemali do zadnjega dne RT, skupaj 42 dni (do največ 49 dni). Temu je sledila faza monoterapije s TMZ (od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup>) od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla, do največ 6 ciklov, ki se je začela 4 tedne po koncu RT. Bolniki v kontrolnem delu študije so prejeli le RT. Med RT sta bili potrebni profilaksa proti pljučnici zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP) in kombinirana terapija s TMZ.

TMZ so bolniki jemali kot zadnji poskus terapije v fazi spremljanja pri 161 bolnikih od 282 (57 %) v delu študije samo z RT in pri 62 bolnikih od 277 (22 %) v delu študije s TMZ in RT.

Količnik tveganja (KT) za skupno preživetje je bil 1,59 (95 % IZ za KT=1,33 -1,91) z logaritmičnim rangom  $p < 0,0001$  v prid delu študije s TMZ. Ocenjena verjetnost preživetja bolnika 2 leti ali več (26 % v primerjavi z 10 %) je bila večja za del študije z RT + TMZ. Pri dodatku sočasne terapije s TMZ k radioterapiji, ki ji sledi monoterapija s TMZ, med zdravljenjem bolnikov z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom so ugotovili statistično značilno izboljšanje skupnega preživetja (OS) v primerjavi s samo RT (Slika 1).



Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji skupnega preživetja (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

Rezultati študije niso skladni pri podskupini s slabim odzivom (WHO PS=2, n=70), čas skupnega preživetja in napredovanje bolezni pa je podobno v obeh primerih. Vendar pa se v tej skupini niso pojavila nepričakovana tveganja.

#### Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Podatki o klinični učinkovitosti zdravila pri bolnikih z multiformnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«]  $\geq 70$ ), ki napreduje ali se je ponovil po kirurškem posegu in RT, temeljijo na dveh kliničnih preskušanjih s peroralno uporabo TMZ. Eno je bilo neprimerjalno preskušanje pri 138 bolnikih (29 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo), drugo pa randomizirano, z učinkovino nadzorovano kontrolirano preskušanje TMZ in prokarbazina pri skupaj 225 bolnikih (67 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo na osnovi nitrozouree). V obeh preskušanjih je bila primarna končna točka preskušanja čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – »progression-free survival«), ugotovljen na podlagi NMR posnetkov, ali poslabšanje nevrološkega statusa bolnika. V neprimerjalnem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih 19 %, mediana vrednost PFS 2,1 meseca in mediana vrednost celotnega preživetja 5,4 mesecev. Objektivno ugotovljena stopnja odzivanja bolnikov na zdravljenje, določena na podlagi NMR posnetkov, je bila 8 %.

V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih statistično značilno daljši pri TMZ kot pri prokarbazinu (21 % v primerjavi z 8 %, hi-kvadrat,  $p = 0,008$ ), z mediano vrednostjo PFS 2,89 meseca za temozolomid in 1,88 meseca za prokarbazin (test log. ranga  $p = 0,0063$ ). Mediana vrednost časa preživetja je bila 7,34 mesecev za TMZ in 5,66 mesecev za prokarbazin (test log. ranga  $p = 0,33$ ). Po 6 mesecih je bil delež preživelih bolnikov statistično značilno večji v skupini, ki je prejela TMZ (60 %), kot v tisti, ki je prejela prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat,  $p = 0,019$ ). Pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo, so ugotavljali koristne učinke zdravila pri bolnikih z indeksom kliničnega stanja po Karnofskyju  $\geq 80$ .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega statusa so bili v prid TMZ v primerjavi s prokarbazinom, kar velja tudi za izsledke glede časa do poslabšanja stanja zmogljivosti bolnika po Karnofskyju (upad na KPS  $< 70$  ali zmanjšanje za najmanj 30 točk). Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni za našete končne točke je bila za 0,7 do 2,1 meseca daljša za TMZ kot za prokarbazin (test log. ranga  $p = < 0,01$  do  $0,03$ ).



## *Ponavljajoči se anaplastični astroцитom*

V multicentričnem svetovnem prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astroцитomom ob prvem recidivu je bila 6-mesečna vrednost (preživetje brez napredovanja bolezni) 46 %. Mediana vrednost časa brez napredovanja bolezni je bila 5,4 mesece. Mediana vrednost celotnega preživetja je bila 14,6 mesecev. Po ugotovitvi osrednjega ocenjevalca je bil delež odziva v populaciji, ki so jo želeli zdraviti 35 % (ITT, n=162) (13 popolno okrevanje in 43 delno okrevanje). Pri 43 bolnikih so poročali o stabilnem stanju bolezni. Šestmesečno preživetje brez sopojavov v populaciji, ki so jo želeli zdraviti (ITT – »*intent-to-treat*«), je bilo 44 %. Mediana vrednost preživetja brez sopojavov je bila 4,6 mesecev, kar je podobno izsledkom za preživetje brez napredovanja bolezni. Pri ustrezni histološki populaciji so bili izsledki učinkovitosti podobni. Doseganje objektivnega radiološkega odziva in ohranjanje stanja brez napredovanja bolezni je bilo močno povezano z ohranitvijo ali izboljšanjem kakovosti življenja.

### Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih 3-18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debela ali ponavljajočim se astroцитomom visoke stopnje. TMZ so dajali 5 dni vsakih 28 dni. Bolniki so TMZ prenašali podobno kot odrasli.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

TMZ spontano hidrolizira pri fiziološki vrednosti pH predvsem do aktivnih presnovkov, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamida (MTIK), MTIK pa spontano hidrolizira do 5-amino-imidazol-4-karboksamida (AIK), znanega intermedija v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, in metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O<sup>6</sup> in N<sup>7</sup>. Glede na vrednost AUC za temozolomid sta izpostavljenosti MTIK-u in AIK-u ~ 2,4 % in 23 %. *In vivo* je bila razpolovna doba  $t_{1/2}$  za MTIK podobna razpolovni dobi temozolomida, tj. 1,8 ure.

V odprti, dvosmerni, navzkrižno zasnovani, bioekvivalenčni študiji farmakokinetike peroralnega in intravenskega TMZ pri bolnikih s primarnimi malignomi osrednjega živčevja so ugotovili, da je zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje, ki ga infundirajo 90 minut, biološko ekvivalentno glede vrednosti  $C_{max}$  in AUC učinkovin TMZ in MTIK, kot zdravilo Temodal trde kapsule po uporabi odmerka 150 mg/m<sup>2</sup>. Po 90-minutnem intravenskem infundiranju je bila srednja vrednost  $C_{max}$  za TMZ 7,4 µg/ml, za MTIK pa 320 ng/ml. Srednja vrednost AUC (0 → ∞) za TMZ je bila 25 µg•h/ml, za MTIK pa 1,004 ng•h/ml.

### Absorpcija

Po peroralnem vnosu se pri odraslih zdravilo TMZ hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo že v 20 minutah po zaužitju odmerka (srednja vrednost časa med 0,5 in 1,5 ure). Po peroralnem jemanju TMZ, označenega s <sup>14</sup>C, je bila srednja vrednost količine <sup>14</sup>C, izločene v blatu 7 dni po odmerku 0,8 %, kar kaže na popolno absorpcijo.

### Porazdelitev

TMZ se v majhni meri veže na beljakovine (10 % do 20 %), zato ni pričakovati, da bi medsebojno deloval z učinkovinami, ki se dobro vežejo na beljakovine.

Študije z uporabo PET pri človeku in predklinični podatki kažejo, da TMZ hitro prehaja hematoencefalno pregrado in da je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF – »*celebrospinal fluid*«). Prehajanje v CSF so potrdili pri enem bolniku. Izpostavljenost v CSF, določena na podlagi AUC za temozolomid, je bila približno 30 % tiste v plazmi, kar je v skladu s podatki, ki so jih dobili pri živalih.

## Izločanje

Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) v plazmi je približno 1,8 ure. Zdravilo  $^{14}\text{C}$  se izloča predvsem preko ledvic. Po peroralni uporabi se v 24 urah s sečem v nespremenjeni obliki izloči približno 5 % do 10 % odmerka, preostanek pa se izloči v obliki temozolomidske kisline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC) ali neopredeljenih polarnih presnovkov.

Koncentracije v plazmi se večajo sorazmerno z odmerkom. Plazemski očistek, porazdelitveni volumen in razpolovna doba niso odvisni od odmerka.

## Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike TMZ je pokazala, da plazemski očistek TMZ ni odvisen od starosti, delovanja ledvic ali kajenja. V ločeni študiji farmakokinetike temozolomida so ugotavljali, da so plazemski farmakokinetični profili pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro podobni profilom pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pri otrocih je bila vrednost AUC večja kot pri odraslih, medtem ko je bil največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD – »*maximum tolerated dose*«), pri obeh skupinah 1.000 mg/m<sup>2</sup> na cikel.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri podganah in psih so opravili študije toksičnosti enega cikla (5 dni jemanja zdravila, 23 dni brez zdravila), 3 ciklov in 6 ciklov. Toksični učinki so prizadeli predvsem kostni mozeg, limforetikularni sistem, testise in prebavila. V večjih odmerkih, ki so povzročili smrt pri 60 % do 100 % testiranih podgan in psov, pa se je pojavila degeneracija mrežnice. Pri večini toksičnih učinkov so bili vidni znaki reverzibilnosti, razen pri neželenih učinkih na moške reproduktivne organe in degeneracijo mrežnice. Ker pa so bili odmerki, ki naj bi povzročili degeneracijo mrežnice, v razponu letalnih odmerkov in v kliničnih študijah niso opazili podobnih učinkov, so menili, da ta ugotovitev ni klinično pomembna.

TMZ je embriotoksična, teratogena in genotoksična alkilirajoča snov. Za podgane in pse je bolj toksičen kot za ljudi in njegov klinični odmerek je približno enak minimalnemu letalnemu odmerku za podgane in pse. Kaže, da je od odmerka odvisen upad števila levkocitov in trombocitov občutljiv kazalec toksičnosti zdravila. V študijah šestih ciklov pri podganah so opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojk, keratoakantomom kože in bazalnoceličnim adenomom, v študijah pri psih pa niso opazili nobenih tumorjev ali preneoplastičnih sprememb. Zdi se, da so podgane še posebej občutljive za onkogene učinke TMZ, saj se prvi tumorji pojavijo že v roku treh mesecev od začetka dajanja zdravila. Ta doba latence je zelo kratka, tudi če upoštevamo, da gre za alkilirajočo snov.

Rezultati testa Ames/Salmonella in testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih iz periferne krvi (HPBL – »*Human Peripheral Blood Lymphocyte*«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

Pri kuncih in podganah je intravenska formulacija povzročala lokalno draženje na mestu injiciranja. Draženje je bilo prehodno in ni bilo povezano z dolgotrajnimi poškodbami tkiva.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
treonin  
polisorbat 80  
natrijev citrat (za uravnavanje pH)  
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

## 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 4 leta

Rekonstituirana raztopina:

Po rekonstituciji ostane raztopina kemično in fizično stabilna 14 ur, vključno s časom infundiranja, če je shranjena pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če se je rekonstitucija opravila v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla vrste I, zamašena z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim tesnilom z rožnatim pokrovčkom flip-off. Vsaka viala vsebuje 100 mg TMZ.

Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml je na voljo v pakiranjih po 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z zdravilom Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje je potrebna previdnost. Uporaba rokavic in aseptične tehnike je nujna. Če zdravilo Temodal 2,5 mg/ml pride v stik s kožo ali sluznico, ga je treba takoj temeljito izprati z milom in vodo.

Vsako vialo je treba rekonstituirati z 41 ml sterilizirane vode za injekcije. Tako pridobljena raztopina vsebuje 2,5 mg/ml TMZ. Viale je treba nežno zavrteti in se jih ne sme stresati. Raztopino je treba pregledati, vial, ki vsebujejo vidne delce pa se ne sme uporabiti. Odvzeti je treba do 40 ml rekonstituirane raztopine, glede na skupni predpisani odmerek, in jo prenesti v prazno 250-mililitrsko vrečko za infundiranje (PVC ali poliolefin). Cevje črpalke je treba priključiti na vrečko, ga izprazniti in nato pokriti. Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml se sme intravensko infundirati **samo** v obdobju 90 minut.

Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje se sme dajati v isto intravensko linijo z injekcijo 0,9% natrijevega klorida. Zdravilo je nekompatibilno z raztopino dekstroze.

Zaradi pomanjkanja dodatnih podatkov zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, ali ga sočasno infundirati po isti intravenski liniji.

Zdravilo je le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/98/096/023

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 26. januar 1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 17. december 2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 5 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

**1. IME ZDRAVILA**

Temodal 5 mg trde kapsule  
temozolomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg temozolomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/024 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/025 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 20 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

### 1. IME ZDRAVILA

Temodal 20 mg trde kapsule  
temozolomid

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg temozolomida.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### **citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/013 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/014 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 20 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 100 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

### 1. IME ZDRAVILA

Temodal 100 mg trde kapsule  
temozolomid

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg temozolomida.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### **citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/015 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/016 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 140 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

### 1. IME ZDRAVILA

Temodal 140 mg trde kapsule  
temozolomid

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 140 mg temozolomida.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

#### **citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/017 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/018 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 140 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 180 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

### **1. IME ZDRAVILA**

Temodal 180 mg trde kapsule  
temozolomid

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 180 mg temozolomida.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nezgodno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

#### **citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/019 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/020 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 180 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA, KI VSEBUJE 5 ALI 20 TRDIH KAPSUL ZDRAVILA TEMODAL 250 mg,  
POSAMEZNO PAKIRANIH V VREČKE**

### 1. IME ZDRAVILA

Temodal 250 mg trde kapsule  
temozolomid

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg temozolomida.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 trdih kapsul v vrečkah  
20 trdih kapsul v vrečkah

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroka smrtno.

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### **citotoksično**

Ne odpirajte, drobite ali žvečite kapsul, ampak jih pogoltnite cele. Če se kapsula poškoduje, pazite, da prašek ne pride v stik z vašo kožo, očmi ali nosom.

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/021 (5 trdih kapsul)  
EU/1/98/096/022 (20 trdih kapsul)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

temodal 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 5 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 5 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 20 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 20 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 100 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 100 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 140 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 140 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 180 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 180 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VREČKA, KI VSEBUJE 1 TRDO KAPSULO ZDRAVILA TEMODAL 250 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Temodal 250 mg kapsule  
temozolomidum  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 kapsula

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje  
temozolomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg temozolomida.  
Po rekonstituciji 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,5 mg temozolomida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol (E421), treonin, polisorbitat 80, natrijev citrat ter koncentrirana klorovodikova kislina za uravnavanje pH.  
Dodatne informacije o natriju so v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje  
1 viala 100 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**citotoksično**  
Izogibajte se stiku s kožo, očmi ali nosom.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Po rekonstituciji raztopino, shranjeno pri 25 °C, uporabite v 14 urah, vključno s časom infundiranja.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/023

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****OZNAKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje  
temozolomid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg temozolomida.  
Po rekonstituciji 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,5 mg.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), treonin, polisorbát 80, natrijev citrat in klorovodikova kislina.  
Dodatne informacije o natriju so v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje  
100 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**citotoksično**  
Izogibajte se stiku s kožo, očmi, nosom.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Po rekonstituciji: pri 25 °C 14 ur, vključno s časom infundiranja.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/98/096/023

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Temodal 5 mg trde kapsule**  
**Temodal 20 mg trde kapsule**  
**Temodal 100 mg trde kapsule**  
**Temodal 140 mg trde kapsule**  
**Temodal 180 mg trde kapsule**  
**Temodal 250 mg trde kapsule**  
temozolomid (temozolomidum)

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Temodal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Temodal
3. Kako jemati zdravilo Temodal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Temodal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo Temodal in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Temodal vsebuje učinkovino temozolomid. To je zdravilo proti tumorjem.

Zdravilo Temodal se uporablja za zdravljenje določenih vrst možganskih tumorjev:

- pri odraslih z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom. Zdravilo Temodal se najprej uporablja skupaj s terapijo z obsevanjem (sočasna faza zdravljenja), nato pa samostojno (faza zdravljenja z enim zdravilom);
- pri otrocih, starih 3 leta ali več, in pri odraslih bolnikih z malignim gliomom, kot sta multififormni glioblastom ali anaplastični astrocitom. Zdravilo Temodal se pri teh tumorjih uporablja, če se po standardnem zdravljenju ponovijo ali poslabšajo.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Temodal**

### **Ne jemljite zdravila Temodal**

- če ste alergični na temozolomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli kdaj v preteklosti alergijsko reakcijo na dakarbazin (zdravilo proti raku, ki ga včasih imenujemo tudi DTIC); med znaki alergijske reakcije so srbenje, zasoplost ali piskanje in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla;
- če imate močno zmanjšano število določenih vrst krvnih celic (mielosupresija), kot na primer število levkocitov ali trombocitov. Te celice so pomembne za boj proti okužbam in ustrezno strjevanje krvi. Zdravnik bo pregledal vašo kri, da se prepriča, da imate dovolj teh celic, preden začnete zdravljenje.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Temodal se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:



- ker vas mora zdravnik pozorno opazovati zaradi možnosti pojava resne oblike okužbe dihal, imenovane pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Če so vam bolezen (multiformni glioblastom) ugotovili na novo, boste morda zdravilo Temodal prejeli 42 dni v kombinaciji z radioterapijo. V takem primeru vam bo zdravnik predpisal tudi zdravilo, ki bo pomagalo preprečiti to vrsto pljučnice (PCP).
- če ste kdaj bili ali ste okuženi s hepatitisom B. Zdravilo Temodal lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar se lahko v nekaterih primerih konča s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik bolnike skrbno pregledal glede znakov te okužbe.
- če imate majhno število eritrocitov (anemijo), levkocitov in trombocitov, če imate težave s strjevanjem krvi pred začetkom zdravljenja, ali če se takšne težave pojavijo med zdravljenjem. Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek ali prekinil, ustavil ali spremenil zdravljenje. Morda boste potrebovali tudi druge vrste zdravljenj. V nekaterih primerih je treba zdravljenje z zdravilom Temodal prekiniti. Med zdravljenjem vam bodo pogosto pregledovali kri, da bodo lahko spremljali učinke zdravila Temodal na krvne celice.
- ker morda obstaja manjše tveganje za druge spremembe krvnih celic, vključno z levkemijo.
- če imate navzejo (če vam je slabo) in/ali bruhanje, kar sta zelo pogosta neželena učinka zdravljenja z zdravilom Temodal (glejte poglavje 4), vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo (antiemetik), ki vam bo pomagalo preprečiti bruhanje.  
Če pred zdravljenjem ali med njim pogosto bruhanje, se posvetujte z zdravnikom o tem, kateri je najprimernejši čas za jemanje zdravila Temodal, dokler bruhanje ne bo pod nadzorom. Če ste po zaužitju odmerka bruhal, ne smete še isti dan vzeti drugega odmerka.
- če se vam zviša telesna temperatura ali opazite simptome okužbe, takoj obvestite zdravnika.
- če ste starejši od 70 let, boste morda bolj dovzetni za okužbe, modrice ali krvavitve.
- če imate težave z jetri ali ledvicami, vam bodo morda morali prilagoditi odmerek zdravila Temodal.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let, ker pri njih zdravila niso preučevali. Število podatkov pri bolnikih, starejših od 3 let, ki so jemali zdravilo Temodal, je omejeno.

### **Druga zdravila in zdravilo Temodal**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. To morate storiti zato, ker se med nosečnostjo ne smete zdraviti z zdravilom Temodal, razen če vam je to izrecno predpisal zdravnik.

Bolnice, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Temodal in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Med zdravljenjem z zdravilom Temodal morate prekiniti dojenje.

### **Plodnost pri moških**

Zdravilo Temodal lahko povzroči trajno neplodnost. Moški bolniki morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo in ne smejo spočeti otroka najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju. Priporočamo, da se pred zdravljenjem pozanimате glede možnosti shranitve sperme.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem zdravila Temodal boste morda utrujeni ali zaspani. V tem primeru ne smete voziti ali upravljati al orodji ali stroji ali se voziti s kolesom, dokler ne ugotovite, kako to zdravilo vpliva na vas (glejte poglavje 4).

### **Zdravilo Temodal vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Temodal vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Temodal**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Odmerjanje in trajanje zdravljenja

Odmerek zdravila Temodal bo določil zdravnik. Določil ga bo glede na vašo velikost (višino in maso) in glede na to, ali imate ponavljajoče se tumorje ter ali ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo. Med jemanjem zdravila Temodal in/ali po njem vam bodo morda dali druga zdravila (antiemetike), ki preprečujejo ali nadzorujejo slabost in bruhanje.

#### *Bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom:*

Če so vam bolezen diagnosticirali na novo, bo zdravljenje potekalo v dveh fazah:

- najprej zdravljenje skupaj z radioterapijo (faza sočasnega zdravljenja),
- ki ji sledi zdravljenje samo z zdravilom Temodal (faza samostojnega zdravljenja).

Med fazo sočasnega zdravljenja vam bo zdravnik začel dajati zdravilo Temodal v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> (običajni odmerek). Ta odmerek boste 42 dni (do 49 dni) jemali vsak dan v kombinaciji z radioterapijo. Odmerek zdravila Temodal lahko prestavijo ali zdravljenje prekinijo glede na vašo krvno sliko in na to, kako dobro prenašate zdravilo med fazo sočasnega zdravljenja.

Ko se radioterapija konča, boste zdravljenje prekinili za 4 tedne. Tako si bo vaše telo lahko opomoglo. Nato se bo začela faza zdravljenja z enim zdravilom.

Med fazo zdravljenja z enim zdravilom bosta odmerek in način odmerjanja zdravila Temodal drugačna. Natančen odmerek bo določil zdravnik. Morda bo treba opraviti do 6 obdobj (ciklov) zdravljenja. Vsako traja 28 dni. Prvih 5 dni (dnevi odmerjanja) vsakega cikla boste jemali samostojni odmerek zdravila Temodal enkrat na dan. Prvi odmerek bo 150 mg/m<sup>2</sup>. Nato bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temodal ne boste jemali. To skupaj nanese 28 dni v enem ciklu zdravljenja.

Po 28. dnevu se bo začel naslednji cikel. Znova boste 5 dni jemali zdravilo Temodal enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temodal. Odmerek zdravila Temodal lahko prilagodijo, prestavijo ali zdravljenje prekinijo glede na vašo krvno sliko in na to, kako dobro prenašate zdravilo med vsakim ciklom zdravljenja.

#### *Bolniki s tumorji, ki so se pojavili znova ali so se poslabšali (maligni gliomi, kot sta multififormni glioblastom ali anaplastični astroцитom) in jemljejo samo zdravilo Temodal:*

Cikel zdravljenja z zdravilom Temodal traja 28 dni.

Prvih 5 dni boste jemali samo zdravilo Temodal enkrat na dan. Ta dnevni odmerek je odvisen od tega, ali ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo.

Če se v preteklosti niste zdravili s kemoterapijo, bo prvi odmerek zdravila Temodal 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih 5 dni. Če ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo, bo prvi odmerek zdravila Temodal 150 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih 5 dni.

Nato bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temodal ne boste jemali. To je skupaj 28 dni v enem ciklu zdravljenja.

Po 28. dnevu se bo začel naslednji cikel. Znova boste 5 dni jemali zdravilo Temodal enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temodal.

Pred vsakim ciklom zdravljenja bodo opravili krvne preiskave, s katerimi bodo ugotovili, ali je treba odmerek zdravila Temodal prilagoditi. Zdravnik lahko prilagodi odmerek v naslednjem ciklu glede na izvide krvnih preiskav.

### Kako jemati zdravilo Temodal

Predpisan odmerek zdravila Temodal vzemite enkrat dnevno, najbolje vsak dan ob istem času.

Kapsule vzemite na prazen želodec, na primer vsaj eno uro pred načrtovanim zajtrkom. Kapsule pogoltnite cele s kozarcem vode. Kapsul ne smete odpirati, drobiti ali žvečiti. Če se kapsula poškoduje, se izogibajte stiku praška z vašo kožo, očmi ali nosom. Če pride zdravilo Temodal po nesreči v stik z očmi ali nosom, to področje sperite z vodo.

Glede na predpisan odmerek boste morda morali vzeti več kot eno kapsulo naenkrat, morda celo kapsule različnih jakosti (različnih vsebnosti učinkovine v miligramih). Barva ovojnice kapsule je drugačna za vsako jakost (glejte tabelo spodaj).

Jakost	Barva ovojnice
Temodal <b>5 mg</b> trde kapsule	zelena
Temodal <b>20 mg</b> trde kapsule	rumena
Temodal <b>100 mg</b> trde kapsule	roza
Temodal <b>140 mg</b> trde kapsule	modra
Temodal <b>180 mg</b> trde kapsule	oranžna
Temodal <b>250 mg</b> trde kapsule	bela

Natančno morate razumeti in si zapomniti naslednje:

- koliko kapsul morate vzeti vsak dan jemanja. Prosite zdravnika ali farmacevta, naj vam napiše potrebne podatke (vključno z barvo).
- kateri dnevi so vaši dnevi jemanja zdravila.

Vsakič, ko začnete novi cikel, morate preveriti odmerek zdravila z zdravnikom, ker se bo morda razlikoval od tistega v prejšnjem ciklu.

Pri jemanju zdravila Temodal natančno upoštevajte navodila zdravnika. Zelo pomembno je, da se, če ste negotovi, posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom. Napake pri načinu jemanja tega zdravila imajo lahko namreč resne posledice za vaše zdravje.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Temodal, kot bi smeli**

Če pomotoma vzamete preveč kapsul Temodal, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Temodal**

Izpuščeni odmerek vzemite čimprej še isti dan. Če je minil že ves dan, se posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če imate katerega koli od naštetih znakov, **nemudoma** obvestite zdravnika:

- huda alergijska (preobčutljivostna) reakcija (koprivnica, piskanje ali druge težave pri dihanju),
- nenadzorovana krvavitev,
- epileptični napadi (konvulzije),
- zvišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- hud neprekinjen glavobol.

Zdravljenje z zdravilom Temodal lahko povzroči zmanjšanje števila določenih vrst krvnih celic. Posledice so lahko povečana nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam, anemija (pomanjkanje eritrocitov), zvišana telesna temperatura in zmanjšana odpornost proti okužbam. Zmanjšanje števila krvnih celic je običajno kratkotrajno, vendar lahko v nekaterih primerih traja dlje časa in lahko vodi do zelo hude oblike anemije (aplastična anemija). Zdravnik vas bo redno naročal na krvne preiskave, da bo ugotovil morebitne spremembe, in vam po potrebi predpisal specifično zdravljenje. V nekaterih primerih bo odmerek zdravila Temodal zmanjšal ali zdravljenje prekinil.

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni spodaj:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:**

- izguba apetita, težave z govorom, glavobol
- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, driska, zaprtje
- izpuščaji, izpadanje las
- utrujenost

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:**

- okužbe, okužbe v ustih
- zmanjšano število krvnih celic (nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- alergijske reakcije
- zvišan sladkor v krvi
- motnje spomina, depresija, zaskrbljenost, zmedenost, nezmožnost zaspati ali zbujanje ponoči
- motnje koordinacije in ravnotežja
- težave s koncentracijo, sprememba duševnega stanja ali pozornosti, pozabljivost
- omotica, motnja sensorike, občutek mravljinčenja, tresenje, nenormalen okus
- delna izguba vida, nenormalen vid, dvojni vid, boleče oči
- gluhost, zvonjenje v ušesih, bolečina v ušesih
- krvni strdek v pljučih ali nogah, zvišan krvni tlak
- pljučnica, kratka sapa, bronhitis, kašelj, vnetje sinusov
- bolečine v želodcu ali trebuhu, želodčne težave/zgaga, težave pri požiranju
- suha koža, srbenje
- poškodba mišic, mišična šibkost, bolečine v mišicah
- boleči sklepi, bolečina v hrbtu
- pogosto uriniranje, težave z zadrževanjem urina
- zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, bolečine, slabo počutje, prehlad ali gripa
- zastajanje tekočine v telesu, otekle noge
- zvišanje jetrnih encimov
- izguba telesne mase, pridobivanje telesne mase
- radiacijske poškodbe

**Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:**

- možganske okužbe (herpetični meningoencefalitis), vključno s smrtnimi primeri
- okužbe ran
- nove ali ponovne okužbe s citomegalovirusom
- ponovne okužbe z virusom hepatitisa B
- pojav sekundarnih vrst raka, vključno z levkemijo
- zmanjšano število krvnih celic (pancitopenija, anemija, levkopenija)
- rdeče lise pod kožo

- diabetes insipidus (simptomi vključujejo izločanje večje količine urina in občutek žeje), nizka koncentracija kalija v krvi
- nihanje razpoloženja, halucinacije
- delna paraliza, sprememba čuta za vonj
- okvare sluha, okužbe srednjega ušesa
- palpitacije (kadar lahko čutite svoj srčni utrip), navali vročine
- napihnjenost želodca, težave z nadzorovanjem odvajanja blata, hemoroidi, suha usta
- hepatitis in poškodbe jeter (vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom), holestaza, zvišane vrednosti bilirubina
- mehurji po telesu ali v ustih, luščenje kože, kožni izpuščaji, boleča pordelost kože, hud izpuščaj z otekanjem kože (vključno s kožo na dlaneh in stopalih)
- povečana občutljivost kože za sončno svetlobo, urtikarija (koprivnica), prekomerno potenje, sprememba barve kože
- težave z uriniranjem
- vaginalne krvavitve, draženje nožnice, odsotne ali zelo močne menstruacije, bolečine v dojkah, spolna nezmožnost
- drgetanje, otekanje obraza, sprememba barve jezika, žeja, zobne bolezni
- suhe oči

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Temodal**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Povejte farmacevtu, če opazite kakršne koli spremembe v izgledu kapsul.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Temodal**

Učinkovina je temozolomid.

*Temodal 5 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 5 mg temozolomida.

*Temodal 20 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 20 mg temozolomida.

*Temodal 100 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 100 mg temozolomida.

*Temodal 140 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 140 mg temozolomida.

*Temodal 180 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 180 mg temozolomida.

*Temodal 250 mg trde kapsule:* ena kapsula vsebuje 250 mg temozolomida.

Druge sestavine zdravila so:

vsebina kapsul:

brezvodna laktoza, brezvoden koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob tipa A, vinska kislina, stearinska kislina (glejte poglavje 2 "Zdravilo Temodal vsebuje laktozo").

ovojnice kapsul:

*Temodal 5 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat, rumeni železov oksid (E 172), indigotin (E 132).

*Temodal 20 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat, rumeni železov oksid (E 172).

*Temodal 100 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat, rdeči železov oksid (E 172).

*Temodal 140 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat, indigotin (E 132).

*Temodal 180 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat, rumeni železov oksid (E 172) in rdeči železov oksid (E 172).

*Temodal 250 mg trde kapsule:* želatina, titanov dioksid (E 171), natrijev lavrilsulfat.

črnilo tiska:

šelak, propilenglikol (E 1520), prečiščena voda, amonijev hidroksid, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E 172).

### **Izgled zdravila Temodal in vsebina pakiranja**

*Temodal 5 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo, neprozorno zeleno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "5 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

*Temodal 20 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo, neprozorno rumeno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "20 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

*Temodal 100 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo, neprozorno rožnato kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "100 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

*Temodal 140 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo, modro kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "140 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

*Temodal 180 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo, neprozorno oranžno kapico in tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "180 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

*Temodal 250 mg trde kapsule* imajo neprozorno belo telo in pokrovček ter imajo tiskan napis s črnilom. Na kapici je napis "TEMODAL", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "250 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

Trde kapsule (kapsule) za peroralno uporabo so na voljo v škatlah s 5 ali 20 kapsulami, ki so vsaka posebej pakirane v vrečke.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje temozolomid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Temodal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Temodal
3. Kako uporabljati zdravilo Temodal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Temodal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Temodal in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Temodal vsebuje učinkovino temozolomid. To je zdravilo proti tumorjem.

Zdravilo Temodal se uporablja za zdravljenje določenih vrst možganskih tumorjev:

- pri odraslih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom. Zdravilo Temodal se najprej uporablja skupaj s terapijo z obsevanjem (sočasna faza zdravljenja), nato pa samostojno (faza zdravljenja z enim zdravilom);
- pri otrocih, starih 3 leta ali več, in pri odraslih bolnikih z malignim gliomom, kot sta multiformni glioblastom ali anaplastični astrocitom. Zdravilo Temodal se pri teh tumorjih uporablja, če se po standardnem zdravljenju ponovijo ali poslabšajo.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Temodal**

##### **Ne uporabljajte zdravila Temodal**

- če ste alergični na temozolomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste imeli kdaj v preteklosti alergijsko reakcijo na dakarbazin (zdravilo proti raku, ki ga včasih imenujemo tudi DTIC). Med znaki alergijske reakcije so srbenje, zasoplost ali piskanje v pljučih in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla.
- če imate močno zmanjšano število določenih vrst krvnih celic (mielosupresija), kot na primer število levkocitov ali trombocitov. Te celice so pomembne za boj proti okužbam in ustrezno strjevanje krvi. Zdravnik bo pregledal vašo kri, da se prepriča, da imate dovolj teh celic, preden začnete zdravljenje.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Temodal se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- ker vas mora zdravnik pozorno opazovati zaradi možnosti pojava resne oblike okužbe dihal, imenovane pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Če so vam bolezen (multiformni glioblastom) ugotovili na novo, boste morda zdravilo Temodal prejeli 42 dni v kombinaciji z radioterapijo. V takem primeru vam bo zdravnik predpisal tudi zdravilo, ki bo pomagalo preprečiti to vrsto pljučnice (PCP).

- če ste kdaj bili ali ste okuženi s hepatitisom B. Zdravilo Temodal lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar se lahko v nekaterih primerih konča s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik bolnike skrbno pregledal glede znakov te okužbe.
- če imate majhno število eritrocitov (anemijo), levkocitov in trombocitov, če imate težave s strjevanjem krvi pred začetkom zdravljenja, ali če se takšne težave pojavijo med zdravljenjem. Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek ali prekinil, ustavil ali spremenil zdravljenje. Morda boste potrebovali tudi druge vrste zdravljenj. V nekaterih primerih je treba zdravljenje z zdravilom Temodal prekiniti. Med zdravljenjem vam bodo pogosto pregledovali kri, da bodo lahko spremljali učinke zdravila Temodal na krvne celice.
- ker morda obstaja manjše tveganje za druge spremembe krvnih celic, vključno z levkemijo.
- če imate navzejo (če vam je slabo) in/ali bruhanje, kar sta zelo pogosta neželena učinka zdravljenja z zdravilom Temodal (glejte poglavje 4), vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo (antiemetik), ki vam bo pomagalo preprečiti bruhanje.
- če se vam zviša telesna temperatura ali opazite simptome okužbe, takoj obvestite zdravnika.
- če ste starejši od 70 let, boste morda bolj dovzetni za okužbe, modrice ali krvavitve.
- če imate težave z jetri ali ledvicami, vam bodo morda morali prilagoditi odmerek zdravila Temodal.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let, ker pri njih zdravila niso preučevali. Število podatkov pri bolnikih, starejših od 3 let, ki so uporabljali zdravilo Temodal, je omejeno.

### **Druga zdravila in zdravilo Temodal**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. To morate storiti zato, ker se med nosečnostjo ne smete zdraviti z zdravilom Temodal, razen če vam je to izrecno predpisal zdravnik.

Bolnice, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Temodal in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Med zdravljenjem z zdravilom Temodal morate prekiniti dojenje.

### **Plodnost pri moških**

Zdravilo Temodal lahko povzroči trajno neplodnost. Moški bolniki morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo in ne smejo spočeti otroka najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju. Priporočamo, da se pred zdravljenjem pozanimate glede možnosti shranjevanja sperme.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med uporabo zdravila Temodal boste morda utrujeni ali zaspani. V tem primeru ne smete voziti ali uporabljati kakršna koli orodja ali stroje ali se voziti s kolesom, dokler ne ugotovite, kako to zdravilo vpliva na vas (glejte poglavje 4).

### **Zdravilo Temodal vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 55,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 2,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Temodal**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek zdravila Temodal bo določil zdravnik. Določil ga bo glede na vašo velikost (višino in maso) in glede na to, ali imate ponavljajoče se tumorje ter ali ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo. Med prejemanjem zdravila Temodal in/ali po njem vam bodo morda dali druga zdravila (antiemetike), ki preprečujejo ali nadzorujejo slabost in bruhanje.

*Bolniki z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom:*

Če so vam bolezen diagnosticirali na novo, bo zdravljenje potekalo v dveh fazah:

- najprej zdravljenje skupaj z radioterapijo (faza sočasnega zdravljenja),
- ki ji sledi zdravljenje samo z zdravilom Temodal (faza samostojnega zdravljenja).

Med fazo sočasnega zdravljenja vam bo zdravnik začel dajati zdravilo Temodal v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> (običajni odmerek). Ta odmerek boste 42 dni (do 49 dni) prejeli vsak dan v kombinaciji z radioterapijo. Odmerek zdravila Temodal lahko prestavijo ali zdravljenje prekinijo glede na vašo krvno sliko in na to, kako dobro prenašate zdravilo med fazo sočasnega zdravljenja.

Ko se radioterapija konča, boste zdravljenje prekinili za 4 tedne. Tako si bo vaše telo lahko opomoglo. Nato se bo začela faza zdravljenja z enim zdravilom.

Med fazo zdravljenja z enim zdravilom bosta odmerek in način odmerjanja zdravila Temodal drugačna. Natančen odmerek bo določil zdravnik.

Morda bo treba opraviti do 6 obdobij (ciklov) zdravljenja. Vsako traja 28 dni.

Prvih pet dni vsakega cikla boste prejeli samostojni odmerek zdravila Temodal enkrat na dan. Prvi odmerek bo 150 mg/m<sup>2</sup>. Nato bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temodal ne boste prejeli. To skupaj nanese 28 dni v enem ciklu zdravljenja.

Po 28. dnevu se bo začel naslednji cikel. Znova boste 5 dni prejeli zdravilo Temodal enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temodal.

Odmerek zdravila Temodal lahko prilagodijo, prestavijo ali zdravljenje prekinijo glede na vašo krvno sliko in na to, kako dobro prenašate zdravilo med vsakim ciklom zdravljenja.

*Bolniki s tumorji, ki so se pojavili znova ali so se poslabšali (maligni gliomi, kot sta multiformni glioblastom ali anaplastični astroцитom) in prejema samo zdravilo Temodal:*

Cikel zdravljenja z zdravilom Temodal traja 28 dni.

Prvih pet dni boste prejeli samo zdravilo Temodal enkrat na dan. Ta dnevni odmerek je odvisen od tega, ali ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo.

Če se v preteklosti niste zdravili s kemoterapijo, bo prvi odmerek zdravila Temodal 200 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih pet dni. Če ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo, bo prvi odmerek zdravila Temodal 150 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan prvih pet dni.

Nato bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temodal ne boste prejeli. To je skupaj 28 dni v enem ciklu zdravljenja.

Po 28. dnevu se bo začel naslednji cikel. Znova boste 5 dni prejeli zdravilo Temodal enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temodal.

Pred vsakim ciklom zdravljenja bodo opravili krvne preiskave, s katerimi bodo ugotovili, ali je treba odmerek zdravila Temodal prilagoditi. Zdravnik lahko prilagodi odmerek v naslednjem ciklu glede na izvide krvnih preiskav.

**Kako se daje zdravilo Temodal**

Zdravilo Temodal vam bo dal zdravnik s počasnim vtakanjem v veno (intravensko infundiranje), ki sme trajati približno 90 minut. Za infundiranje se ne sme uporabiti nobenega drugega mesta, razen vene.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila Temodal, kot bi smeli**

Zdravilo vam bodo dali zdravstveni delavci. Zato ni verjetno, da boste prejeli več zdravila Temodal, kot bi smeli. Vendar, če se to zgodi, vas bosta zdravnik ali medicinska sestra ustrezno zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če imate katerega koli od naštetih znakov, **nemudoma** obvestite zdravnika:

- huda alergijska (preobčutljivostna) reakcija (koprivnica, piskanje v pljučih ali druge težave pri dihanju),
- nenadzorovana krvavitev,
- epileptični napadi (konvulzije),
- zvišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- hud neprekinjen glavobol.

Zdravljenje z zdravilom Temodal lahko povzroči zmanjšanje števila določenih vrst krvnih celic. Posledice so lahko povečana nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam, anemija (pomanjkanje eritrocitov), zvišana telesna temperatura in zmanjšana odpornost proti okužbam. Zmanjšanje števila krvnih celic je običajno kratkotrajno, vendar lahko v nekaterih primerih traja dlje časa in lahko povzroči zelo hudo obliko anemije (aplastična anemija). Zdravnik vas bo redno naročal na krvne preiskave, da bo ugotovil morebitne spremembe, in vam po potrebi predpisal specifično zdravljenje. V nekaterih primerih bo odmerek zdravila Temodal zmanjšal ali zdravljenje prekinil.

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni spodaj:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:**

- izguba apetita, težave z govorom, glavobol
- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, driska, zaprtje
- izpuščaji, izpadanje las
- utrujenost

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:**

- okužbe, okužbe v ustih
- zmanjšano število krvnih celic (nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- alergijske reakcije
- zvišan sladkor v krvi
- motnje spomina, depresija, zaskrbljenost, zmedenost, nezmožnost zaspati ali zbujanje ponoči
- motnje koordinacije in ravnotežja
- težave s koncentracijo, sprememba duševnega stanja ali pozornosti, pozabljivost
- omotica, motnja sensorike, občutek mravljinčenja, tresenje, nenormalen okus
- delna izguba vida, nenormalen vid, dvojni vid, boleče oči
- gluhost, zvonjenje v ušesih, bolečina v ušesih
- krvni strdek v pljučih ali nogah, zvišan krvni tlak
- pljučnica, kratka sapa, bronhitis, kašelj, vnetje sinusov
- bolečine v želodcu ali trebuhu, želodčne težave/zgaga, težave pri požiranju
- suha koža, srbenje
- poškodba mišic, mišična šibkost, bolečine v mišicah
- boleči sklepi, bolečina v hrbtu
- pogosto uriniranje, težave z zadrževanjem urina
- zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, bolečine, slabo počutje, prehlad ali gripa
- zastajanje tekočine v telesu, otekle noge
- zvišanje jetrnih encimov
- izguba telesne mase, pridobivanje telesne mase

- radiacijske poškodbe

**Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:**

- možganske okužbe (herpetični meningoencefalitis), vključno s smrtnimi primeri
- okužbe ran
- nove ali ponovne okužbe s citomegalovirusom
- ponovne okužbe z virusom hepatitisa B
- pojav sekundarnih vrst raka, vključno z levkemijo
- zmanjšano število krvnih celic (pancitopenija, anemija, levkopenija)
- rdeče lise pod kožo
- diabetes insipidus (simptomi vključujejo izločanje večje količine urina in občutek žeje), nizka koncentracija kalija v krvi
- nihanje razpoloženja, halucinacije
- delna paraliza, sprememba čuta za vonj
- okvare sluha, okužbe srednjega ušesa
- palpitacije (kadar lahko čutite svoj srčni utrip), navali vročine
- napihnjenost želodca, težave z nadzorovanjem odvajanja blata, hemoroidi, suha usta
- hepatitis in poškodbe jeter (vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom), holestaza, zvišane vrednosti bilirubina
- mehurji po telesu ali v ustih, luščenje kože, kožni izpuščaji, boleča pordelost kože, hud izpuščaj z otekanjem kože (vključno s kožo na dlaneh in stopalih)
- povečana občutljivost kože za sončno svetlobo, urtikarija (koprivnica), prekomerno potenje, sprememba barve kože
- težave z uriniranjem
- vaginalne krvavitve, draženje nožnice, odsotne ali zelo močne menstruacije, bolečine v dojkah, spolna nezmožnost
- drgetanje, otekanje obraza, sprememba barve jezika, žeja, zobne bolezni
- suhe oči

Temodal prašek za raztopino za infundiranje

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov se lahko pri uporabi zdravila Temodal prašek za raztopino za infundiranje pojavijo tudi naslednji neželeni učinki: bolečina, draženje, srbenje, občutek toplote, otekanje ali rdečica na mestu infundiranja, tudi modrice (hematom).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Temodal**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ko je zdravilo pripravljeno za infundiranje (ko je rekonstituirano), se raztopina lahko shranjuje pri sobni temperaturi (25 °C) največ 14 ur, vključno s časom infundiranja.

Rekonstituirana raztopina se ne sme uporabiti, če opazite spremembo barve ali delce.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Temodal

Učinkovina je temozolomid. Ena viala vsebuje 100 mg temozolomida. Po rekonstituciji enega ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,5 mg temozolomida.

Druge sestavine zdravila so manitol (E421), treonin, polisorbitat 80, natrijev citrat (za uravnavanje pH) in koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (glejte poglavje 2).

### Izgled zdravila Temodal in vsebina pakiranja

Prašek za raztopino za infundiranje je bel prašek. Zdravilo Temodal je na voljo v stekleni viali z zamaškom iz butilne gume in aluminijastim tesnilom s pokrovčkom flip-off.

Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo s 100 mg temozolomida.

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

#### Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

## **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Pri ravnanju z zdravilom Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje je potrebna previdnost. Uporaba rokavic in aseptične tehnike je nujna. Če zdravilo Temodal 2,5 mg/ml pride v stik s kožo ali sluznico, ga je treba takoj temeljito izprati z milom in vodo.

Vsako vialo je treba rekonstituirati z 41 ml sterilizirane vode za injekcije. Tako pridobljena raztopina vsebuje 2,5 mg/ml TMZ. Viale je treba nežno zavrteti in se jih ne sme stresati. Raztopino je treba pregledati, vial, ki vsebujejo vidne delce, pa se ne sme uporabiti. Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti v 14 urah, vključno s časom infundiranja.

Odvzeti je treba do 40 ml rekonstituirane raztopine, glede na skupni predpisani odmerek, in jo prenesti v prazno 250-mililitrsko vrečko za infundiranje (PVC ali poliolefin). Cevi črpalke je treba priključiti na vrečko, jo izprazniti in nato pokriti. Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml se sme intravensko infundirati **samo** v obdobju 90 minut.

Zdravilo Temodal 2,5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje se sme dajati v isto intravensko linijo z injekcijo 0,9 % natrijevega klorida. Zdravilo je nekompatibilno z raztopino dekstroze.

Zaradi pomanjkanja dodatnih podatkov zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, ali ga sočasno infundirati po isti intravenski liniji.

To zdravilo je le za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.