

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 5 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 168 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in zeleno kapico ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „5”.

Dolžina ene kapsule je približno 15,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6. ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 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 trdo 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 aktivnemu presnovku, monometiltriazenoimidazol 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 Temozolomid Sandoz 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 prejemale 150 mg/m^2 TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	hipokaliemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipoestezijska, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija ^d , parestezijska, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezijska, senzorične motnje, motnje koordinacije
Očesne bolezni	
Pogosti:	hemianopija, zamegljen vid, motnje vida ^e , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	gluhost ^f , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih ^g
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
Srčne bolezni	
Občasni:	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema [†] , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu ^h , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	odpoved jeter [†] , poškodba jeter, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multififormni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> – DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očesne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multififormni 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 sopoje iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opažali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopoji. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopoji, so opažali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 prekinitev zdravljenja s TMZ pri 8 % in 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 okužbo.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke 101 žensk 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 vsake 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/m² (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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

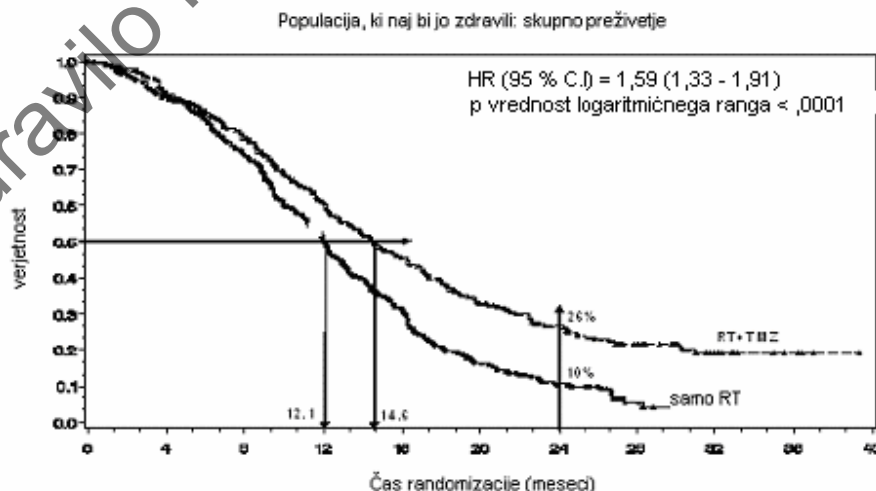
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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«] ≥ 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 stanja 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 nadzorovanim preskušanjem 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 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 intermediata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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/m² 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 opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojk, keratoakantom 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »Human Peripheral Blood Lymphocyte«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
indigotin (E132),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul. Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 20 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 14,6 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in rumeno kapico ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „20”.

Dolžina ene kapsule je približno 11,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6. ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 mg/m^2 .

Pediatrska 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 trdo 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 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 Temozolomid Sandoz 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/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipoesteziya, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija ^d , paresteziya, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperesteziya, senzorične motnje, motnje koordinacije
Očesne bolezni	
Pogosti:	hemianopija, zamegljen vid, motnje vida ^e , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	gluhost ^f , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih ^g
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
Srčne bolezni	
Občasni:	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema [†] , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu ^h , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	odpoved jeter [†] , poškodba jeter, hepatitis,olestaza, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opazali 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 sopoje iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opazili anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopoji. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopoji, so opazili pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 % in 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 okužbo.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke 101 žensk 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 prejemali 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/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opazili 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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

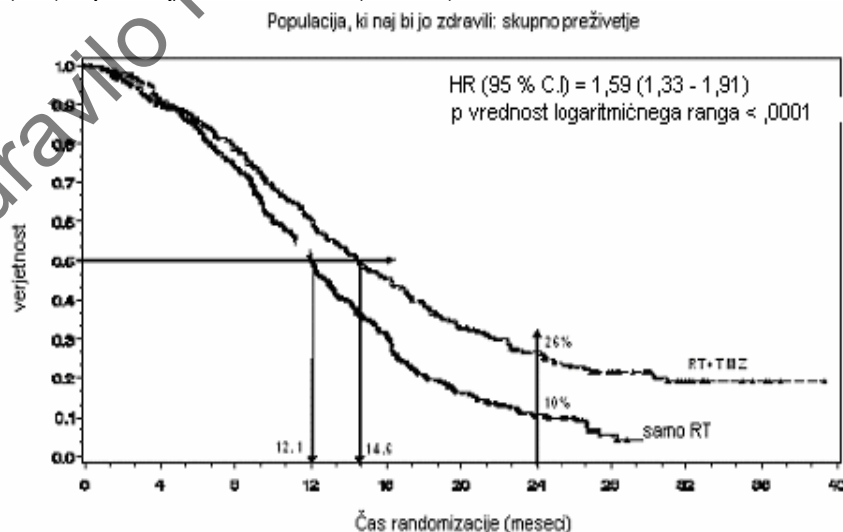
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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 sta podobna 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«] ≥ 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 stanja 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 nadzorovanim 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 astrocitom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom 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, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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/m² 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 opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojk, keratoakantom 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »Human Peripheral Blood Lymphocyte«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnici.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnice in vsebina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul. Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 100 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 73 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in roza kapico ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ“. Na telesu pa je vtisnjen znak „100“.

Dolžina ene kapsule je približno 15,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6 ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 mg/m^2 .

Pediatrska 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 trdo 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 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 Temozolomid Sandoz 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/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipoestezija, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija ^d , parestezija, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezija, senzorične motnje, motnje koordinacije
Očesne bolezni	
Pogosti:	hemianopija, zamegljen vid, motnje vida ^e , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	gluhost ^f , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih ^g
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
Srčne bolezni	
Občasni:	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema [†] , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu ^h , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	odpoved jeter [†] , poškodba jeter, hepatitis,olestaza, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opazali 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 sopoje iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opažali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopoji. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopoji, so opažali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 % in 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 101 žensk 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 multifornim 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 prejemali 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 v obdobju trženja

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/m² (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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

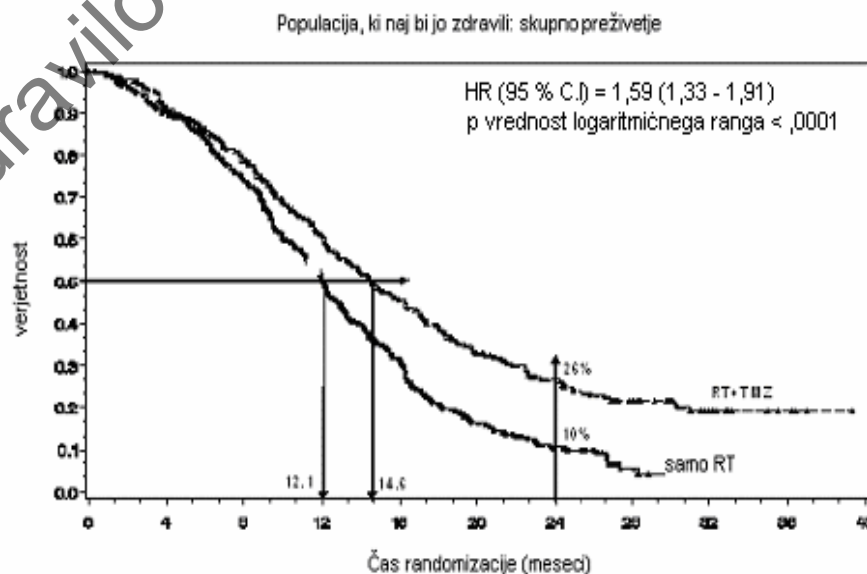
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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 sta podobna 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 multififormnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«] ≥ 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 stanja 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 nadzorovanim preskušanjem 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 astrocitom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom 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 intermediata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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 se prenašali (MTD – »*maximum tolerated dose*«), pri obojih 1.000 mg/m² 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 opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojke, keratoakantom 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »Human Peripheral Blood Lymphocyte«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
rdeči železov oksid (E172),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnici.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul. Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 140 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 102,2 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in prozorno modro kapico ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „140”.

Dolžina ene kapsule je približno 19,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6. ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 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 trdo 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 aktivnemu presnovku, monometiltriazenoimidazol 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 Temozolomid Sandoz 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 prejemale 150 mg/m^2 TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

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

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opazali 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 sopojave iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opazili anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopojavi. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopojavi, so opazili pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 % in 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 101 žensk 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 prejemali 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/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opazili 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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

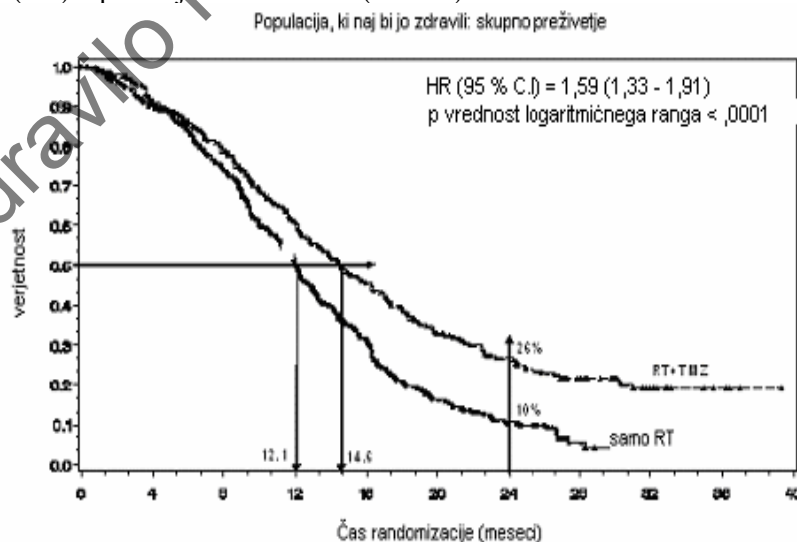
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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 sta podobna 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«] ≥ 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 stanja 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 nadzorovanim 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 astrocitom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom 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 intermediata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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/m² 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 opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojke, keratoakantom 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »Human Peripheral Blood Lymphocyte«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsečina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
indigotin (E132),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnici.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsečina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul. Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

Na trgu 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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 180 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 131,4 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in kapico kostanjeve barve ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „180”.

Dolžina ene kapsule je približno 19,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6 ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 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 trdo 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 aktivnemu presnovku, monometiltriazenoimidazol 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 Temozolomid Sandoz 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/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	hipokaliemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipoestezijska, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija ^d , parestezija, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezijska, senzorične motnje, motnje koordinacije
Očesne bolezni	
Pogosti:	hemianopija, zamegljen vid, motnje vida ^e , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	gluhost ^f , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih ^g
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
Srčne bolezni	
Občasni:	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema [†] , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu ^h , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	odpoved jeter [†] , poškodba jeter, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opazali 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 sopoje iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opazili anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopoji. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopoji, so opazili pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 % in 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 okužbo.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke 101 žensk 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 prejemali 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/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opazili 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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

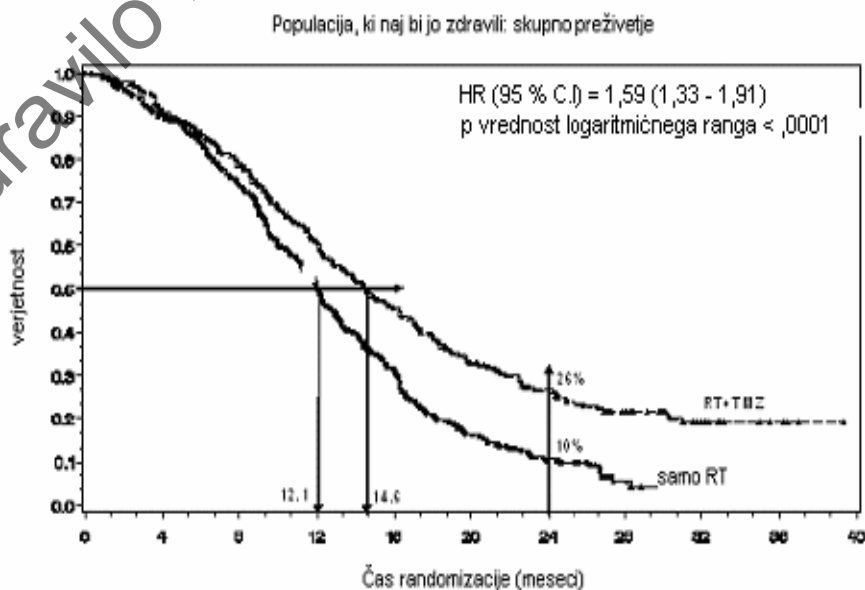
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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 sta podobna 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 multififormnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«] ≥ 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 stanja 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 nadzorovanim preskušanjem 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 astrocitom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom 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 intermediata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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/m² 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 opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojk, keratoakantom 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »Human Peripheral Blood Lymphocyte«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
rdeči železov oksid (E172),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnici.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul. Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 250 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 182,5 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trde kapsule imajo belo telo in belo kapico ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ“. Na telesu pa je vtisnjen znak „250“.

Dolžina ene kapsule je približno 21,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temozolomid Sandoz je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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/m² 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 ≤ 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 ukinitve TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitev TMZ
Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Število trombocitov	≥ 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 ≤ 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^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 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^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve 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.

Preglednica 2. Ravni odmerkov TMZ za monoterapijo

Raven odmerka	Odmerek TMZ (mg/m ² /dan)	Pripombe
- 1	100	Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti
0	150	Odmerek med 1. ciklom
1	200	Odmerek med 2. in 6 ciklom brez toksičnosti

Preglednica 3. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila TMZ med monoterapijo

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za eno raven ^a	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, slabosti in bruhanja)	SMT 3. stopnja	SMT 4. stopnja ^b

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka –1 (100 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 peroralno v odmerku 200 mg/m^2 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^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m^2 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

Temozolomid Sandoz 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 katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na 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 opažali oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (npr. 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 prejema zdravilo 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 ≤ 1 .

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

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) se je treba posvetovati s specialisti za bolezni jeter. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati in ustrezno obravnavati.

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-dnevni cikli 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 multiformnim 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 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 katerimkoli 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 stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 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 trdo 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 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 Temozolomid Sandoz 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/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temozolomid Sandoz se ne sme dajati nosečnicam. Če pa 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 zdravijo z njim, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Svetovati jim je treba, naj ne zaplodijo otroka najmanj 3 mesece po zadnjem vzetem 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

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

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

<i>Preglednica 4. Neželeni učinki pri bolnikih, ki se zdravijo s temozolomidom</i>	
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

^d Vključuje nevropatijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, periferno motorično nevropatijo

^e Vključuje motnje vida, očne motnje

^f Vključuje gluhost, dvostransko gluhost, nevrosenzorično gluhost, enostransko gluhost

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

^h Vključuje bolečino v trebuhu, bolečino spodnjega dela trebuha, bolečino zgornjega dela trebuha, nelagodje v trebuhu

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

^j Vključuje zvišane vrednosti testov funkcije jeter, zvišano alanin aminotransferazo, zvišano aspartat aminotransferazo, zvišane vrednosti jetrnih encimov

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opazali 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 sopoje iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opazili anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopoji. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopoji, so opazili pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo 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 prekinitev zdravljenja s TMZ pri 8 % in 4 % bolnikov. Mielosupresija je bila predvidljiva (ponavadi se je pojavila v prvih nekaj ciklih in je bila najizrazitejša med 21. in 28. dnem), 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 101 žensk 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 multifornim 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/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opazili 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: L01AX03

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 O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

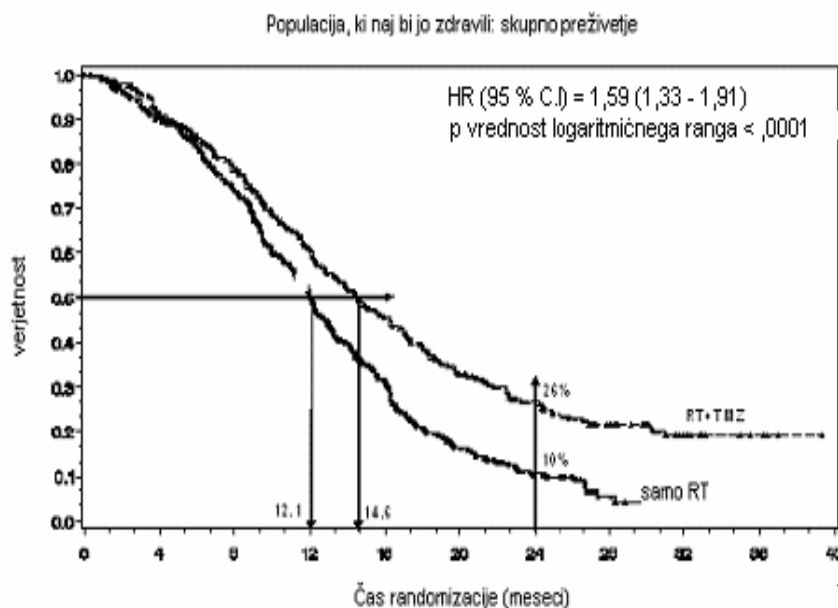
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticirani multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ in 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/m²) 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/m²) 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 sta podobna 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«] ≥ 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 stanja 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 ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega stanja 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 astrocitom

V multicentričnem, prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom 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 raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom 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 intermediata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, ter metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. 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 TMZ, 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 ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, 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 ¹⁴C se izloča predvsem skozi ledvice. 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/m² 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 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 3 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 periferne krvi (HPBL – »*Human Peripheral Blood Lymphocyte*«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

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

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid (E171),
voda.

Črnilo tiska:

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenica

Rjava steklenica tipa III z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul.

Steklenica vsebuje zavojček sušilnega sredstva.

Ena škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečica

Vrečica iz poliestra/aluminija/polietilena (PET/alu/PE).

Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo.

Velikosti pakiranj po 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno zatesnjenih v vrečice.

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, sluznico ali očmi. Če pride zdravilo Temozolomid Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

EU/1/10/617/035

EU/1/10/617/036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z

ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 19. novembra 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BILOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- 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) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek 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).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILA ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE STEKLENICO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ZDRAVILNIH 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
20 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priložena navodila.

**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 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

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

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

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

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

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

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

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

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA STEKLENICO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule
temozolomid

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

5 trdih kapsul
20 trdih kapsul

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, KI VSEBUJE VREČKO****1. IME ZDRAVILA**

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule
temozolomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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 x 1 trda kapsula v vrečici
20 x 1 trda kapsula v vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priložena navodila.
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 25 °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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Temozolomid Sandoz 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 5 mg kapsule
temozolomid

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 20 mg kapsule
temozolomid

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 100 mg kapsule
temozolomid

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 140 mg kapsule
temozolomid

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 180 mg kapsule
temozolomid

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

NALEPKA ZA VREČKO

1. IME ZDRAVILA

Temozolomid Sandoz 250 mg kapsule
temozolomid

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

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule

temozolomid

Pred začetkom jemanja 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 samo 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 neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Temozolomid Sandoz in za kaj ga uporabljamo

Temozolomid Sandoz vsebuje zdravilno učinkovino temozolomid. To je zdravilo proti tumorjem.

Zdravilo Temozolomid Sandoz se uporablja za zdravljenje določenih vrst možganskih tumorjev:

- pri odraslih bolnikih z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom. Zdravilo Temozolomid Sandoz 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 astroцитom. Zdravilo Temozolomid Sandoz se pri teh tumorjih uporablja, če se po standardnem zdravljenju ponovijo ali poslabšajo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Temozolomid Sandoz

Ne uporabljajte zdravila Temozolomid Sandoz

- 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 sopenje 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 Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 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 imeli ali imate okužbo z virusom hepatitisa B. Temozolomid namreč lahko povzroči reaktivacijo hepatitisa B, ki je lahko v nekaterih primerih usodna. Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik natančno preveriti, ali ima bolnik znake te okužbe.
- če imate majhno število eritrocitov (anemija), 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 zdravila. V hudih primerih bo morda moral prekiniti, ustaviti ali spremeniti zdravljenje. Morda boste potrebovali tudi druge vrste zdravljenj. V nekaterih primerih je treba zdravljenje z zdravilom Temozolomid Sandoz prekiniti. Med zdravljenjem vam bodo pogosto pregledovali kri, da bodo lahko spremljali učinke zdravila Temozolomid Sandoz na krvne celice.
- ker morda obstaja manjše tveganje za druge spremembe krvnih celic, vključno z levkemijo.
- če imate navzeo (občutek slabosti) in/ali bruhanje, kar sta zelo pogosta neželena učinka zdravljenja z zdravilom Temozolomid Sandoz (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 Temozolomid Sandoz, dokler bruhanje ne bo pod nadzorom. Če ste po zaužitju odmerka bruhanje, 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 bolj dovzetni za okužbe, modrice ali krvavitve.
- če imate težave z jetri ali ledvicami. Morda vam bodo morali prilagoditi odmerek zdravila Temozolomid Sandoz.

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 Temozolomid Sandoz, je omejeno.

Druga zdravila in Temozolomid Sandoz

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 Temozolomid Sandoz, razen če vam je to izrecno predpisal zdravnik.

Bolnice, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Temozolomid Sandoz in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Med zdravljenjem z zdravilom Temozolomid Sandoz morate prekiniti dojenje.

Plodnost pri moških

Zdravilo Temozolomid Sandoz lahko povzroči trajno neplodnost. Moški bolniki morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske metode in ne smejo spočeti otroka najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju. Priporočamo, da se pred zdravljenjem pozanimate glede možnosti shranitve sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Temozolomid Sandoz lahko povzroči utrujenost ali zaspanost. V tem primeru ne smete voziti ali upravljati z orodji ali stroji ali se voziti s kolesom, dokler ne ugotovite, kako to zdravilo vpliva na vas (glejte poglavje 4).

Temozolomid Sandoz vsebuje laktozo in natrij

Zdravilo Temozolomid Sandoz vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako uporabljati zdravilo Temozolomid Sandoz

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

Odmerjanje in trajanje zdravljenja

Natančni odmerek zdravila Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz in/ali po njem vam bodo morda dali druga zdravila (antiemetike), ki preprečujejo ali nadzorujejo slabost in bruhanje.

Bolniki z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom

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

- najprej zdravljenje skupaj z radioterapijo (faza sočasnega zdravljenja),
- nato sledi zdravljenje samo z zdravilom Temozolomid Sandoz (faza samostojnega zdravljenja).

Med fazo sočasnega zdravljenja vam bo zdravnik začel dajati zdravilo Temozolomid Sandoz v odmerku 75 mg/m^2 (običajni odmerek). Ta odmerek boste jemali 42 dni vsak dan (do 49 dni) v kombinaciji z radioterapijo. Zdravnik lahko odmerek zdravila Temozolomid Sandoz prestavi ali zdravljenje prekine glede na vašo krvno sliko in na to, kako dobro prenašate zdravilo.

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 Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz enkrat na dan. Prvi odmerek bo 150 mg/m^2 . Nato

bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temozolomid Sandoz ne boste prejeli. To skupaj nanese 28 dni v enem ciklu zdravljenja.

Po 28. dnevu se bo začel naslednji cikel. Znova boste 5 dni jemali zdravilo Temozolomid Sandoz enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temozolomid Sandoz. Odmerek zdravila Temozolomid Sandoz 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 ponovili ali poslabšali (maligni gliomi, kot sta multififormni glioblastom ali anaplastični astrocitom) in jemljejo samo zdravilo Temozolomid Sandoz

Cikel zdravljenja z zdravilom Temozolomid Sandoz traja 28 dni.

Prvih 5 dni boste jemali samo zdravilo Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz 200 mg/m² enkrat na dan prvih 5 dni. Če ste se v preteklosti zdravili s kemoterapijo, bo prvi odmerek zdravila Temozolomid Sandoz 150 mg/m² enkrat na dan prvih 5 dni.

Nato bo sledilo 23-dnevno obdobje, v katerem zdravila Temozolomid Sandoz 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 Temozolomid Sandoz enkrat na dan, nato pa bo sledilo 23 dni brez zdravila Temozolomid Sandoz.

Pred vsakim novim ciklom zdravljenja se preveri vaša krvna slika, da se lahko prilagodi odmerek zdravila Temozolomid Sandoz. Glede na rezultate vaše krvne slike bo zdravnik lahko prilagodil odmerek za naslednji cikel zdravljenja.

Kako jemati zdravilo Temozolomid Sandoz

Predpisani odmerek zdravila Temozolomid Sandoz 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, zdrobiti ali žvečiti. Če se kapsula poškoduje, se izogibajte stiku praška s kožo, očmi ali nosom. Če pride zdravilo po nesreči v stik s kožo, očmi ali nosom, to področje sperite z vodo.

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

Jakost	Barva ovojnice
Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule	zelena
Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule	rumena
Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule	rožnata
Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule	modra
Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule	rjava
Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule	bela

Pomembno je, da v celoti razumete ali si zapomnite 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 Temozolomid Sandoz natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Napake pri načinu jemanja tega zdravila imajo lahko namreč resne posledice za vaše zdravje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Temozolomid Sandoz, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Temozolomid Sandoz

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, sopenje ali druge težave pri dihanju).
- nenadzorovana krvavitev.
- epileptični napadi (konvulzije).
- zvišana telesna temperatura.
- mrzlica.
- hud neprekinjen glavobol.

Zdravljenje z zdravilom Temozolomid Sandoz lahko povzroči zmanjšanje števila nekaterih vrst krvnih celic. Posledice so lahko povečana nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam, anemija (pomanjkanje rdečih krvnih celic), zvišana telesna temperatura in zmanjšana odpornost proti okužbam. Zmanjšanje števila krvnih celic je običajno kratkotrajno. V nekaterih primerih lahko traja dlje časa in lahko vodi do zelo hude oblike anemije (aplastične anemije). 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 Temozolomid Sandoz zmanjšal ali zdravljenje prekinil.

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

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izguba teka, težave z govorom, glavobol,
- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, driska, zaprtje,
- izpuščaj, izpadanje las,
- utrujenost.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov):

- okužbe, okužbe v ustni votlini, okužbe ran,

- zmanjšano število krvnih celic (nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija),
- 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 senzorike, občutek mravljinčenja, tresenje, nenormalen okus,
- delna izguba vida, nenormalen vid, dvojni vid, suhe ali 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, bolečnost in 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možganske okužbe (herpetični meningoencefalitis), vključno s smrtnimi primeri,
- nove ali ponovne okužbe s citomegalovirusom,
- ponovne okužbe z virusom hepatitisa B,
- pojav sekundarnih vrst raka, vključno z levkemijo,
- zmanjšano število krvnih celic (pantopenija, 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,
- motnje sluha, okužbe srednjega ušesa,
- palpitanje (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 izpuščaj, boleča pordelost kože, hud izpuščaj z otekanjem kože (vključno s kožo na dlaneh in stopalih),
- povečana občutljivost kože za sončno svetlobo, urtikarija (koprivnica), povečano 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.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, 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.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Temozolomid Sandoz

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 nalepki in škatli poleg oznake „EXP”. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojni.

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vrečica

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Obvestite farmacevta, če opazite spremembo v izgledu kapsule.

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 Temozolomid Sandoz

- Zdravilna učinkovina je temozolomid.

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 5 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 20 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 100 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 140 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 180 mg temozolomida.

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje 250 mg temozolomida.

Druge sestavine zdravila so:

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule

- vsebina kapsul: brezvodna laktoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob vrsta A, vinska kislina, stearinska kislina,
- ovojnica kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), voda,
- črnilo tiska: šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Temozolomid Sandoz in vsebina pakiranja

Steklenica

Trde kapsule so na voljo v rjavih steklenicah (steklo tipa III) z za otroke varno zaporko iz polipropilena. Vsaka steklenica vsebuje 5 ali 20 kapsul. Steklenica vsebuje tudi zavojček sušilnega sredstva. Zavojček sušilnega sredstva hranite v steklenici. Zavojčka ne pogoltnite.

Vrečica

Vsaka trda kapsula je posamezno pakirana v vrečico. Vsaka škatla vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Temozolomid Sandoz 5 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in **zeleno kapico** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „5”.

Dolžina ene kapsule je približno 15,8 mm.

Temozolomid Sandoz 20 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in **rumeno kapico** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „20”.

Dolžina ene kapsule je približno 11,4 mm.

Temozolomid Sandoz 100 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in **roza kapico** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „100”.

Dolžina ene kapsule je približno 15,8 mm.

Temozolomid Sandoz 140 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in prozorno **modro kapico** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „140”.

Dolžina ene kapsule je približno 19,3 mm.

Temozolomid Sandoz 180 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in **kapico kostanjeve barve** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „180”.

Dolžina ene kapsule je približno 19,3 mm.

Temozolomid Sandoz 250 mg trde kapsule

Trde kapsule imajo belo telo in **belo kapico** ter vtisnjen napis s črnim črnilom. Na kapici je vtisnjen znak „TMZ”. Na telesu pa je vtisnjen znak „250”.

Dolžina ene kapsule je približno 21,4 mm.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalca

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

Lek farmacevtska družba d. d.
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Slovenija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark

Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

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

P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}>.

Drugi viri informacij

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet