

1. NAZIV LIJEKA

Temomedac 5 mg tvrde kapsule
Temomedac 20 mg tvrde kapsule
Temomedac 100 mg tvrde kapsule
Temomedac 140 mg tvrde kapsule
Temomedac 180 mg tvrde kapsule
Temomedac 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Temomedac 5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Temomedac 20 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Temomedac 100 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

Temomedac 140 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg temozolomida.

Temomedac 180 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 180 mg temozolomida.

Temomedac 250 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Temomedac 5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 87 mg laktoze, bezvodne.

Temomedac 20 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 72 mg bezvodne laktoze i boju sunset yellow FCF (E110).

Temomedac 100 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 84 mg laktoze, bezvodne.

Temomedac 140 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 117 mg laktoze, bezvodne.

Temomedac 180 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg laktoze, bezvodne.

Temomedac 250 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 209 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Temomedac 5 mg hard capsules

Tvrde kapsule (duljine približno 16 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima zelenom tintom i oznakom „T 5 mg“ na tijelu otisnutom zelenom tintom.

Temomedac 20 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule (duljine približno 18 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima narančastom tintom i oznakom „T 20 mg“ na tijelu otisnutom narančastom tintom.

Temomedac 100 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule (duljine približno 20 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima ružičastom tintom i oznakom „T 100 mg“ na tijelu otisnutom ružičastom tintom.

Temomedac 140 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule (duljine približno 22 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima plavom tintom i oznakom „T 140 mg“ otisnutom na tijelu plavom tintom.

Temomedac 180 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule (duljine približno 22 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima crvenom tintom i oznakom „T 180 mg“ na tijelu otisnutom crvenom tintom.

Temomedac 250 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule (duljine približno 22 mm) imaju bijelo neprozirno tijelo i kapicu, s dvjema prugama na kapici otisnutima crnom tintom i oznakom „T 250 mg“ na tijelu otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temomedac je indiciran za liječenje:

- odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom, istodobno s radioterapijom (RT), a zatim kao monoterapija.
- djece od navršene tri godine starosti, adolescenata i odraslih bolesnika s malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astroцитom, koji je recidivirao ili napreduje nakon standardne terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Temomedac smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u onkološkom liječenju tumora mozga.

Mogu se primjenjivati antiemetici (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Temomedac se primjenjuje u kombinaciji s radioterapijom (faza istodobnog liječenja), nakon čega slijedi do 6 ciklusa monoterapije temozolomidom (TMZ) (faza monoterapije).

Faza istodobnog liječenja

TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 75 mg/m² na dan tijekom 42 dana uz istodobnu radioterapiju (60 Gy primijenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka, ali svakog tjedna treba odlučiti o odgodi ili prekidi primjene TMZ-a prema kriterijima hematološke i nehematološke toksičnosti. Davanje TMZ-a može se nastaviti tijekom 42 dana faze istodobnog liječenja (do najviše 49 dana) ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:

- apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$
- nehematološka toksičnost prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC) \leq stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Tijekom liječenja se svakog tjedna mora napraviti kompletna krvna slika. Primjena TMZ-a mora se privremeno prekinuti ili trajno obustaviti u fazi istodobnog liječenja ako se ispune kriteriji hematološke i nehematološke toksičnosti navedeni u Tablici 1.

Toksičnost	Privremeni prekid primjene TMZ-a ^a	Trajni prekid primjene TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Broj trombocita	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupnja 2	CTC stupnja 3 ili 4

a: Istodobno liječenje temozolomidom može se nastaviti kada su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti: apsolutni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/l$; broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$; nehematološka toksičnost prema CTC \leq stupnju 1 (osim alopecije, mučnine i povraćanja).

Faza monoterapije

Četiri tjedna nakon završetka faze istodobnog liječenja TMZ-om + RT, TMZ se primjenjuje kao monoterapija u najviše 6 ciklusa. U prvom ciklusu monoterapije TMZ se daje u dozi od 150 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa doza se povećava na 200 mg/m² ako je CTC stupanj nehematološke toksičnosti za prvi ciklus bio ≤ 2 (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje) te ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Ako se doza ne poveća u drugom ciklusu, u sljedećim se ciklusima ne smije povećavati. Kad se jednom poveća, doza ostaje na razini od 200 mg/m² na dan tijekom prvih 5 dana svakog sljedećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih učinaka. Smanjenje doze i prekid davanja lijeka tijekom faze monoterapije treba provesti sukladno naputcima u Tablicama 2 i 3.

Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana liječenja (21 dan nakon prve doze TMZ-a). Dozu treba smanjiti ili prekinuti davanje lijeka sukladno naputcima u Tablici 3.

Razina doze	Doza TMZ-a (mg/m ² /dan)	Napomene
-1	100	Smanjenje zbog prethodnih toksičnih učinaka
0	150	Doza tijekom 1. ciklusa
1	200	Doza tijekom 2. - 6. ciklusa ako nema toksičnih učinaka

Toksičnost	Smanjiti dozu TMZ-a za jednu razinu ^a	Prekinuti primjenu TMZ-a
Apsolutni broj neutrofila	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/l$	Vidjeti bilješku b
CTC stupanj nehematološke toksičnosti (osim alopecije, mučnine i povraćanja)	CTC stupanj 3	CTC stupanj 4 ^b

a: doze TMZ-a navedene su u Tablici 2.

b: TMZ se mora prekinuti:

- ako razina doze -1 (100 mg/m²) i dalje stvara neprihvatljive toksične učinke
- ako se nakon smanjenja doze ponovno jave isti nehematološki toksični učinci stupnja 3 (osim alopecije, mučnine i povraćanja)

Odrasli bolesnici i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 godine ili stariji s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

Ciklus liječenja traje 28 dana. U bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom, TMZ se primjenjuje peroralno u dozi od 200 mg/m² jedanput na dan tijekom prvih 5 dana, nakon čega slijede 23 dana bez liječenja (ukupno 28 dana). U bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom početna doza iznosi 150 mg/m² jedanput na dan, a u drugom ciklusu se povećava na 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 5 dana ako nema znakova hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 ili više godina TMZ se smije primjenjivati samo u liječenju recidivirajućeg ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u ove djece je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Sigurnost i djelotvornost TMZ-a u djece mlađe od 3 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Farmakokinetika TMZ-a u bolesnika s normalnom funkcijom jetre bila je slična kao u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni TMZ-a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C po Childu) ili s oštećenom funkcijom bubrega. Sudeći prema farmakokinetičkim svojstvima TMZ-a, vjerojatno neće biti potrebno smanjivati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili oštećenjem funkcije bubrega bilo kojeg stupnja. Ipak, potreban je oprez kad se TMZ primjenjuje u ovih bolesnika.

Stariji bolesnici

Na temelju farmakokinetičke analize populacije bolesnika u dobi od 19 do 78 godina, dob ne utječe na klirens TMZ-a. Ipak, čini se da je u starijih bolesnika (> 70 godina) povećan rizik od razvoja neutropenije i trombocitopenije (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Temomedac tvrde kapsule moraju se uzimati natašte.

Kapsule se moraju progutati cijele uz čašu vode i ne smiju se otvarati niti žvakati.

Ako nakon primjene doze dođe do povraćanja, druga doza lijeka ne smije se dati istoga dana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na dakarbazin.

Teška mijelosupresija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

Oportunističke infekcije (kao što su pneumocystis jirovecii penumonija) i reaktivacija infekcija (kao što su HBV, CMV) primijećene su tijekom liječenja TMZ-om (vidjeti dio 4.8).

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*

Bolesnici koji su u pilot istraživanju istodobno primali TMZ i RT prema produljenom 42-dnevnom režimu liječenja bili su izloženi osobitom riziku od razvoja pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*. Stoga je potrebno primijeniti profilaksu protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije u svih bolesnika koji istodobno primaju TMZ i RT prema režimu liječenja od 42 dana (najdulje 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako se razvije limfopenija, bolesnici moraju nastaviti s profilaksom sve do poboljšanja limfopenije do stupnja ≤ 1 .

Kada se TMZ primjenjuje u duljem režimu doziranja pojava *Pneumocystis jirovecii* pneumonije može biti veća. Međutim, sve bolesnike koji primaju TMZ, a osobito bolesnike koji primaju steroide, treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja *Pneumocystis jirovecii* pneumonije, bez obzira na režim doziranja. U bolesnika koji su primali TMZ, osobito u kombinaciji s deksametazonom ili drugim steroidima, prijavljeni su slučajevi zatajenja dišnoga sustava sa smrtnim ishodom.

HBV

Prijavljen je hepatitis B uzrokovan reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Prije započinjanja liječenja u bolesnika koji su seropozitivni na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolešću) potrebno je konzultirati stručnjaka za bolesti jetre. Tijekom liječenja bolesnika je potrebno nadzirati i odgovarajući zbrinuti.

Herpesni meningoencefalitis

U slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, herpesni meningoencefalitis (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) opažen je kod bolesnika koji primaju terapiju TMZ-om u kombinaciji s radioterapijom, uključujući slučajeve istodobne primjene steroida.

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući zatajenje jetre sa smrtnim ishodom, prijavljeno je u bolesnika liječenih TMZ-om (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja liječenja potrebno je provesti pretrage funkcije jetre. U slučaju njihovog odstupanja od normalnih vrijednosti liječnici moraju procijeniti omjer koristi/rizika prije započinjanja liječenja temozolomidom uključujući i mogućnost zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. U bolesnika na 42-dnevnom terapijskom ciklusu, pretrage funkcije jetre potrebno je ponoviti sredinom tog ciklusa. Nakon svakog terapijskog ciklusa svim bolesnicima je potrebno provjeriti pretrage funkcije jetre. U bolesnika sa značajnim odstupanjima od normalnih vrijednosti funkcije jetre, liječnici trebaju procijeniti omjer koristi/rizika za nastavak liječenja. Toksičnost jetre može nastupiti nekoliko tjedana ili više nakon zadnje primjene temozolomida.

Zloćudne bolesti

Vrlo su rijetko prijavljeni i slučajevi mijelodisplastičnog sindroma i sekundarnih zloćudnih bolesti, uključujući mijeloičnu leukemiju (vidjeti dio 4.8).

Primjena antiemetika

Mučnina i povraćanje su vrlo često povezani s liječenjem TMZ-om. Antiemetici se mogu primijeniti prije ili nakon uzimanja TMZ-a.

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim multifornim glioblastomom

Preporučuje se primjena antiemetičke profilakse prije početne doze temozolomida u fazi istodobnog liječenja, a izrazito se preporučuje u fazi monoterapije.

Bolesnici s recidivirajućim ili progresivnim malignim gliomom

Bolesnicima koji su jako povraćali (stupanj 3 ili 4) tijekom prethodnog ciklusa liječenja možda će biti

potrebno dati antiemetik.

Laboratorijski parametri

U bolesnika liječenih TMZ-om može se razviti mijelosupresija uključujući produljenu pancitopeniju koja može dovesti do razvoja aplastične anemije, koja je u nekim slučajevima imala smrtni ishod. U nekim slučajevima istodobna izloženost lijekovima povezanim s razvojem aplastične anemije, uključujući karbamazepin, fenitoin i sulfametoksazol/trimetoprim, otežava procjenu. Prije primjene temozolomida moraju biti zadovoljeni sljedeći laboratorijski parametri: $ABN \geq 1,5 \times 10^9/l$ i broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletna krvna slika mora se napraviti 22. dana (21 dan nakon prve doze) ili unutar 48 sati od tog dana, a zatim jednom tjedno sve dok ABN ne bude $> 1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita $> 100 \times 10^9/l$. Ako tijekom bilo kojeg ciklusa ABN padne na $< 1,0 \times 10^9/l$ ili je broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$, u sljedećem se ciklusu doza mora sniziti za jednu razinu (vidjeti dio 4.2). Razine doza su 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 i 200 mg/m^2 . Najniža preporučena doza iznosi 100 mg/m^2 .

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva s primjenom TMZ-a u djece mlađe od 3 godine. Iskustvo u starije djece i adolescenata je vrlo ograničeno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Stariji bolesnici (> 70 godina)

Stariji bolesnici izloženi su povećanom riziku od razvoja neutropenije i trombocitopenije u odnosu na mlađe bolesnike. Stoga je potreban osobit oprez kad se TMZ primjenjuje u starijih bolesnika.

Osobe ženskog spola

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja TMZ-om i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Osobe muškog spola

Muškarcima koji se liječe TMZ-om treba savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko kriokonzervacije sperme zamrzavanjem (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Dodatne informacije za Temomedac 20 mg tvrde kapsule

Pomoćna tvar sunset yellow FCF (E110) sadržana u ovojnici kapsule može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U zasebnom ispitivanju faze I primjena TMZ-a s ranitidinom nije izazvala promjene u opsegu apsorpcije temozolomida niti u izloženosti njegovu aktivnom metabolitu monometil-triazenoimidazol-karboksamidu (MTIC).

Primjena TMZ-a s hranom dovela je do smanjenja C_{\max} za 33 %, a površine ispod krivulje (AUC) za 9 %.

Budući da se ne može isključiti da je promjena C_{\max} klinički značajna, Temomedac treba uzimati bez hrane.

Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike u kliničkim ispitivanjima faze II, istodobna primjena s deksametazonom, proklorperazinom, fenitoinom, karbamazepinom, ondansetronom, antagonistima H₂-receptora te fenobarbitalom nije promijenila klirens TMZ-a. Istodobna primjena s valproičnom kiselinom bila je povezana s malim, no statistički značajnim smanjenjem klirensa TMZ-a.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se odredio učinak TMZ-a na metabolizam ili eliminaciju drugih lijekova. Međutim, budući da se TMZ ne metabolizira u jetri i da se slabo veže za proteine, nije vjerojatno da bi utjecao na farmakokinetiku drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Primjena TMZ-a u kombinaciji s drugim mijelosupresivima može povećati vjerojatnost razvoja mijelosupresije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni u trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na štakorima i kunićima koji su primali TMZ u dozi od 150 mg/m² pokazalo se da lijek ima teratogen i/ili fetotoksičan učinak (vidjeti dio 5.3). Temomedac se ne smije davati trudnicama. Ako je nužno razmatrati mogućnost primjene Temomedaca tijekom trudnoće, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnim rizikom za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se TMZ u majčino mlijeko; stoga, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja temozolomidom.

Žene u generativnoj dobi

Žene u generativnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću za vrijeme liječenja temozolomidom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Plodnost muškaraca

TMZ može imati genotoksične učinke. Stoga, muškarci koji se liječe ovim lijekom moraju koristiti pouzdane mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete tijekom najmanje 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka te da se prije početka liječenja posavjetuju oko kriokonzervacije sperme zamrzavanjem, jer postoji mogućnost da terapija TMZ-om dovede do trajne neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TMZ malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog umora i somnolencije (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja

U bolesnika koji su primali TMZ u kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja, umor, konvulzije i osip. Većina je hematoloških

nuspojava bila prijavljena često; učestalost poremećaja laboratorijskih nalaza stupnja 3 - 4 navedena je nakon Tablice 4.

U bolesnika s recidivirajućim ili progresivnim gliomom mučnina (43%) i povraćanje (36%) obično su bili stupnja 1 ili 2 (0 - 5 epizoda povraćanja tijekom 24 sata) i prestali bi sami od sebe ili su se mogli lako kontrolirati standardnim antiemetičima. Incidencija teške mučnine i povraćanja iznosila je 4%.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 4 navedene su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja TMZ-a u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja razvrstana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<i>Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom</i>	
Infekcije i infestacije	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis ^a , oralna kandidijaza
Manje često:	oportunističke infekcije (uključujući <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoniju), sepsa [†] , herpesni meningoencefalitis [†] , infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, virus hepatitisa B [†] , <i>Herpes simplex</i> , reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis ^b
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	
Manje često:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarne zloćudne bolesti uključujući mijeloičnu leukemiju
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Manje često:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija [†] , pancitopenija, petehije
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijska reakcija
Manje često:	anafilaksija
Endokrini poremećaji	
Često:	Cushingoidni izgled ^c
Manje često:	dijabetes insipidus
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hiperglikemija
Manje često:	hipokalijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Manje često:	poremećaj ponašanja, emocionalna labilnost, halucinacije, apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, narušene kognitivne funkcije, narušena koncentracija, smanjena razina svijesti, omaglica, hipoestezija, narušeno pamćenje, neurološki poremećaj, neuropatija ^d , parestezija, somnolencija, poremećaj govora, promjena osjeta okusa, tremor
Manje često:	epileptični status (status epilepticus), hemiplegija, ekstrapiramidalni poremećaj, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, poremećaj osjeta, poremećaj koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamagljen vid, poremećaj vida ^e , ispad vidnog polja, diplopija, bol u oku
Manje često:	smanjena oštrina vida, suhoća očiju
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluhoća ^f , vrtoglavica, tinitus, bol u uhu ^g
Manje često:	oštećenje sluha, hiperakuzija, upala srednjeg uha
Srčani poremećaji	
Manje često:	palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, duboka venska tromboza, hipertenzija
Manje često:	cerebralno krvarenje, navale crvenila, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	
Često:	pneumonija, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često:	zatajenje dišnog sustava [†] , intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, bol u abdomenu ^h , dispepsija, disfagija
Manje često:	abdominalna distenzija, inkontinencija stolice, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suhoća usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	zatajenje jetre [†] , oštećenje jetre, hepatitis, kolestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suha koža, pruritus
Manje često:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, eritrodermija, ekfolijacija kože, reakcija fotoosjetljivosti, urtikarija, egzantem, dermatitis, pojačano znojenje, poremećaj pigmentacije
Nepoznato:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS)

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika liječenih temozolomidom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, mišićna slabost, artralgiya, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	učestalo mokrenje, inkontinencija mokraće
Manje često:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama, impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	umor
Često:	vrućica, simptomi nalik gripi, astenija, malaksalost, bol, edem, periferni edem ⁱ
Manje često:	pogoršanje stanja, tresavica, edem lica, promjena boje jezika, žeđ, poremećaj zuba
Pretrage	
Često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^j , smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
Manje često:	povišene vrijednosti gama-glutamyltransferaze
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	oštećenje zbog zračenja ^k

^a Uključuje faringitis, nazofaringealni faringitis, streptokokni faringitis

^b Uključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Uključuje Cushingoidni izgled, Cushingov sindrom

^d Uključuje neuropatiju, perifernu neuropatiju, polineuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju

^e Uključuje poremećaj vida, poremećaj oka

^f Uključuje gluhoću, obostranu gluhoću, neurosenzornu gluhoću, jednostranu gluhoću

^g Uključuje bol u uhu, nelagodu u uhu

^h Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu

ⁱ Uključuje periferni edem, periferno oticanje

^j Uključuje povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

^k Uključuje oštećenje zbog zračenja, oštećenje kože zbog zračenja

[†] Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Laboratorijski nalazi

Opažena je mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija), što je poznat toksičan učinak koji ograničava jačinu doze većine citotoksičnih lijekova, uključujući TMZ-a. Kad su se objedinila odstupanja laboratorijskih nalaza i štetni događaji iz faze istodobnog liječenja i faze monoterapije, poremećaji broja neutrofila stupnja 3 ili 4, uključujući neutropeniju, zabilježeni su u 8 % bolesnika. Poremećaji broja trombocita stupnja 3 ili 4, uključujući trombocitopeniju, opaženi su u 14 % bolesnika koji su primili TMZ.

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Laboratorijski nalazi

Trombocitopenija stupnja 3 ili 4 razvila se u 19 %, a neutropenija stupnja 3 ili 4 u 17 % bolesnika liječenih zbog malignog glioma, što je dovelo do hospitalizacije i/ili obustave liječenja TMZ-om u 8 % odnosno 4 % bolesnika. Mijelosupresija se mogla predvidjeti (obično se javljala u prvih nekoliko ciklusa liječenja, a bila je najizraženija između 21. i 28. dana), a oporavak je bio brz, obično u roku od 1-2 tjedna. Nije bilo dokaza kumulativne mijelosupresije. Prisutnost trombocitopenije može povećati rizik od krvarenja, a prisutnost neutropenije ili leukopenije može povećati rizik od razvoja infekcije.

Spol

U analizi populacijske farmakokinetike temeljenoj na podacima iz kliničkih ispitivanja, podaci o najnižem broju neutrofila bili su dostupni za 101 ženu i 169 muškaraca, a podaci o najnižem broju trombocita za 110 žena i 174 muškaraca. U prvom ciklusu terapije stope neutropenije ($ABN < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) stupnja 4 bile su više u žena nego u muškaraca: 12 % naspram 5 % kod neutropenije i 9 % naspram 3 % kod trombocitopenije. Prema podacima za 400 ispitanika s recidivirajućim gliomom, neutropenija stupnja 4 se u prvom ciklusu terapije razvila u 8 % žena naspram 4 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 8 % žena naspram 3 % muškaraca. U ispitivanju s 288 ispitanika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom neutropenija stupnja 4 nastupila je u 3 % žena naspram 0 % muškaraca, a trombocitopenija stupnja 4 u 1 % žena naspram 0 % muškaraca tijekom prvog ciklusa terapije.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astroцитomom visokog stupnja prema režimu doziranja jedanput na dan tijekom 5 dana svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni očekuje se slična podnošljivost u djece kao i u odraslih. Sigurnost primjene TMZ-a u djece u dobi do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

U bolesnika su klinički ocijenjene doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² (ukupna doza po ciklusu tijekom 5 dana). Toksični učinci koji su ograničavali dozu bili su hematološki i prijavljeni su za svaku dozu, no očekuje se da će biti jači pri višim dozama. Jedan je bolesnik uzeo preveliku dozu od 10 000 mg (ukupna doza tijekom 5 dana u jednom ciklusu), a prijavljene nuspojave bile su pancitopenija, pireksija, višeorgansko zatajenje i smrt. Prijavljeno je da su neki bolesnici uzimali preporučenu dozu dulje od 5 dana liječenja (do 64 dana), pri čemu su prijavljene nuspojave obuhvaćale supresiju koštane srži, sa ili bez infekcije, koja je u nekim slučajevima bila teška i dugotrajna te završila smrću. U slučaju predoziranja potrebna je procjena hematološkog statusa. Po potrebi treba uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici - ostali alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01A X03.

Mehanizam djelovanja

Temozolomid je triazen koji se pri fiziološkom pH brzo kemijski pretvara u aktivni spoj monometil-triazenoimidazol-karboksamid (MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC-a primarno odgovorna alkilacija na položaju gvanina O⁶, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. U nastanak citotoksičnih lezija vjerojatno je uključen poremećaj mehanizma za popravak metilne skupine.

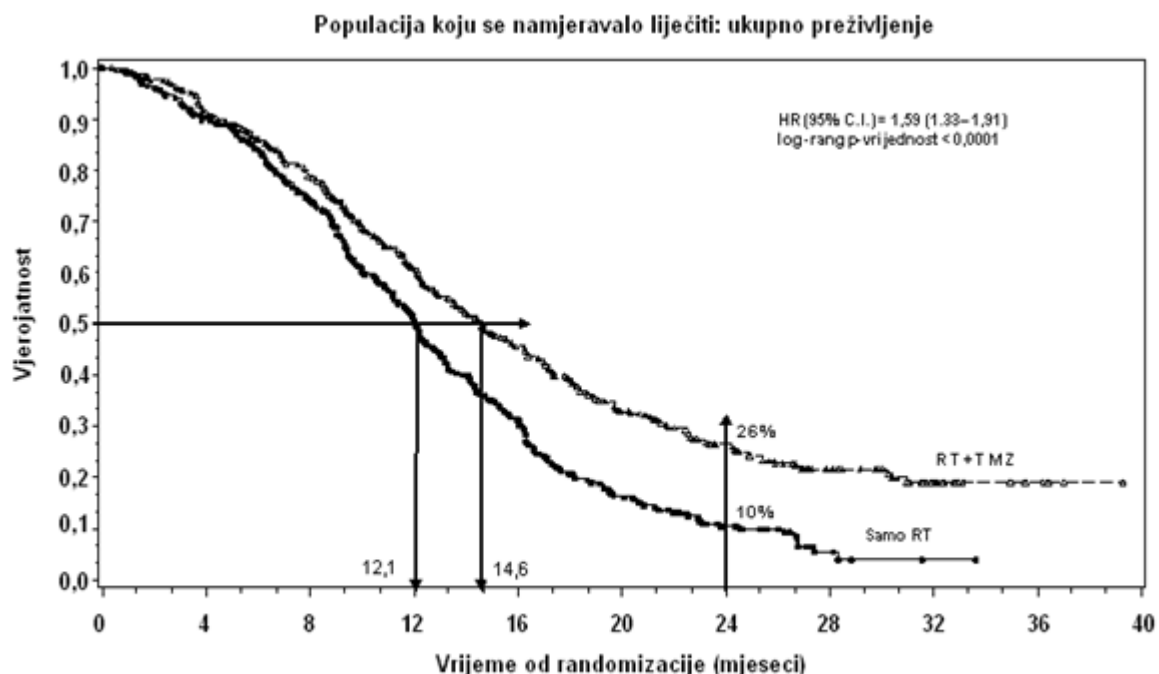
Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multiformni glioblastom

Randomizirano je ukupno 573 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala TMZ + RT (n = 287) te drugu u kojoj se primijenila samo RT (n = 286). Bolesnici u skupini TMZ + RT su od prvog do zadnjeg dana radioterapije tijekom 42 dana (najdulje 49 dana) jedanput na dan primali i TMZ (75 mg/m²). Nakon toga slijedila je monoterapija TMZ-om (150 - 200 mg/m²) od 1. do 5. dana svakog ciklusa od 28 dana. Provedeno je najviše 6 ciklusa, a monoterapija bi započela 4 tjedna nakon završetka radioterapije. Bolesnici u kontrolnoj skupini liječeni su samo radioterapijom. Tijekom radioterapije i kombiniranog liječenja TMZ-om morala se primijeniti profilaksa protiv *Pneumocystis jirovecii* pneumonije.

TMZ se primjenjivao kao "salvage" (terapija spašavanja) pokušaj liječenja tijekom razdoblja praćenja u 161 od 282 bolesnika (57 %) u skupini u kojoj se primijenila samo RT te u 62 od 277 bolesnika (22 %) u skupini koja je uz RT primala i TMZ.

Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za ukupno preživljenje iznosio je 1,59 (95 % CI za HR = 1,33 - 1,91), uz log-rang p < 0,0001 u korist skupine koja je primala TMZ. Procijenjena vjerojatnost preživljenja od 2 godine ili dulje veća je za skupinu koja je primala RT + TMZ (26 % naspram 10 %). Istodobna primjena TMZ-a i RT-a na koju se nastavila monoterapija TMZ-om u liječenju bolesnika s novodijagnosticiranim multiformnim glioblastomom dovela je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u usporedbi s primjenom samo RT-a (Slika 1).



Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (populacija koju se namjeravalo liječiti)

Rezultati ispitivanja nisu bili konzistentni u podskupini bolesnika s lošim izvedbenim statusom (SZO PS = 2, n = 70), za koje su ukupno preživljenje i vrijeme do progresije bolesti bili slični u obje ispitivane skupine. Ipak, u ovoj skupini bolesnika nema neprihvatljivih rizika.

Recidivirajući ili progresivni maligni gliom

Podaci o kliničkoj djelotvornosti u bolesnika s multiformnim glioblastomom (Karnofski izvedbenog statusa [engl. *Karnofsky performance status*, KPS] ≥ 70), koji napreduje ili je recidivirao nakon kirurškog zahvata i radioterapije, temelje se na dva klinička ispitivanja peroralno primijenjenog TMZ-a. Prvo nekomparativno ispitivanje provedeno je u 138 bolesnika (29 % ih je prethodno primalo kemoterapiju), a u drugo randomizirano ispitivanje s aktivnom kontrolom TMZ-a naspram prokarbazina uključeno je ukupno 225 bolesnika (67 % ih je prethodno primalo kemoterapiju koja se temeljila na nitrozoureji). U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bilo vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), određeno nalazom magnetske rezonancije (MR) ili neurološkim pogoršanjem. U nekomparativnom ispitivanju je PFS nakon šest mjeseci iznosio 19 %, medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 2,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja 5,4 mjeseca. Objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. *objective response rate*, ORR) na temelju MR nalaza iznosila je 8 %.

U randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom je PFS nakon 6 mjeseci bio značajno veći u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (21 % naspram 8 %; hi-kvadrat $p = 0,008$), uz medijan PFS-a od 2,89 mjeseci u prvoj odnosno 1,88 mjeseci u drugoj skupini (log rang $p = 0,0063$). Medijan preživljenja bio je 7,34 mjeseca u skupini koja je primala TMZ, odnosno 5,66 mjeseci u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang $p = 0,33$). Nakon 6 mjeseci je udio bolesnika koji su preživjeli bio značajno veći u skupini bolesnika koji su primali TMZ (60 %) nego u skupini bolesnika koji su primali prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat $p = 0,019$). Među bolesnicima koji su prethodno primali kemoterapiju korist se vidjela u onih koji su imali KPS ≥ 80 .

Podaci o vremenu do pogoršanja neurološkog statusa kao i o vremenu do pogoršanja izvedbenog statusa (KPS smanjen na < 70 bodova ili za najmanje 30 bodova) bolji su za TMZ u odnosu na prokarbazin. Medijan vremena do progresije bolesti prema ovim mjerama ishoda bio je za 0,7 do 2,1 mjeseca dulji u skupini koja je primala TMZ nego u skupini koja je primala prokarbazin (log-rang $p = < 0,01$ do 0,03).

Recidivirajući anaplastični astrocitom

U multicentričnom prospektivnom ispitivanju faze II u kojemu se procjenjivala sigurnost i djelotvornost peroralno primijenjenog TMZ-a u liječenju bolesnika s prvim relapsom anaplastičnog astrocitoma, šestomjesečni PFS iznosio je 46 %. Medijan PFS-a bio je 5,4 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 14,6 mjeseci. Stopa odgovora na liječenje prema procjeni glavnog recenzenta iznosila je 35 % (13 potpunih odgovora i 43 djelomična odgovora) populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) $n = 162$. U 43 bolesnika prijavljena je stabilna bolest. Šestomjesečno preživljenje bez znakova bolesti u ITT populaciji iznosilo je 44 %, uz medijan preživljenja bez znakova bolesti od 4,6 mjeseci, što je slično rezultatima za preživljenje bez progresije bolesti. U skupini bolesnika koja je zadovoljavala histološke kriterije rezultati djelotvornosti bili su slični. Postizanje radiološki objektivnog odgovora ili održavanje statusa bez progresije bolesti čvrsto je povezano s održanom ili poboljšanom kvalitetom života.

Pedijatrijska populacija

Peroralno primijenjen TMZ ispitivan je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 18 godina) s recidivirajućim gliomom moždanog debla ili recidivirajućim astrocitomom visokog stupnja, prema režimu doziranja jednom na dan tijekom 5 dana, svakih 28 dana. Podnošljivost TMZ-a slična je onoj u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

TMZ se spontano hidrolizira pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivni spoj 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizira u 5-amino-imidazol-4-

karboksamid (AIC), poznati međuspoj u biosintezi purina i nukleinskih kiselina te u metilhidrazin, za koji se vjeruje da je aktivan alkilirajući spoj. Smatra se da je citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posljedica alkilacije DNK većinom na položajima gvanina O⁶ i N⁷. U odnosu na AUC temozolomida izloženost MTIC-u iznosi ~2,4 %, a izloženost AIC-u 23 %. *In vivo* je t_{1/2} MTIC-a bio sličan onomu temozolomida, odnosno 1,8 sati.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u odraslih bolesnika TMZ se brzo apsorbira te postiže vršne koncentracije već 20 minuta nakon primjene (prosječno vrijeme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon peroralne primjene temozolomida označenog radioizotopom ¹⁴C, u fecesu je tijekom 7 dana nakon primjene doze izlučeno prosječno 0,8 % radioizotopa ¹⁴C, što ukazuje na potpunu apsorpciju.

Distribucija

TMZ se slabo veže za proteine (10 do 20 %) pa se stoga ne očekuje da ulazi u interakcije s tvarima koje imaju visok afinitet vezanja za proteine.

Ispitivanja u ljudi primjenom PET-a kao i neklinički podaci ukazuju na to da TMZ brzo prelazi krvno-moždanu barijeru i da je prisutan u cerebrospinalnom likvoru. Prodor u cerebrospinalni likvor potvrđen je u jednog bolesnika; izloženost u cerebrospinalnom likvoru, izračunata na temelju AUC-a temozolomida, iznosila je približno 30 % one u plazmi, što je u skladu s podacima dobivenima u istraživanjima na životinjama.

Eliminacija

Poluvrijeme (t_{1/2}) u plazmi iznosi približno 1,8 sati. Glavnina eliminacije radioizotopa ¹⁴C odvija se putem bubrega. Nakon peroralne primjene se približno 5 do 10 % doze nalazi u mokraći u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata, dok se ostatak izlučuje u obliku temozolomidske kiseline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida ili neidentificiranih polarnih metabolita.

Koncentracije u plazmi povećavaju se sukladno dozi. Klirens iz plazme, volumen raspodjele i poluvrijeme ne ovise o dozi.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike temozolomida otkrila je da klirens TMZ-a iz plazme ne ovisi o dobi, funkciji bubrega ni pušenju. U odvojenom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetička svojstva u plazmi bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bila su slična onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Pedijatrijski bolesnici imali su veći AUC nego odrasli bolesnici; međutim, maksimalna podnošljiva doza (MTD) iznosila je 1000 mg/m² po ciklusu kako u djece, tako i u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti jednog ciklusa (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), 3 ciklusa i 6 ciklusa. Toksični učinci primarno su zahvaćali koštanu srž, limforetikularni sustav, testise i gastrointestinalni trakt, a pri većim dozama koje su bile letalne za 60 % do 100 % ispitanih štakora i pasa razvila se degeneracija mrežnice. Veći dio toksičnih učinaka bio je reverzibilan, osim štetnih učinaka na reproduktivni sustav mužjaka i degeneracije mrežnice. Međutim, s obzirom da su doze koje su izazvale degeneraciju mrežnice bile u rasponu letalnih doza, a sličan učinak nije opažen u kliničkim ispitivanjima, ovaj se nalaz ne smatra klinički značajnim.

TMZ je embriotoksična, teratogena i genotoksična alkilirajuća tvar. TMZ je toksičniji za štakore i pse nego za čovjeka, a klinička je doza vrlo blizu najniže letalne doze za štakore i pse. Čini se da su o dozi ovisna smanjenja broja leukocita i trombocita osjetljivi pokazatelji toksičnosti. U šestociklusnom

istraživanju na štakorima opažene su razne vrste neoplazmi, uključujući karcinome dojke, keratoakantom kože i adenom bazalnih stanica, dok u istraživanjima na psima nisu primijećeni nikakvi tumori niti preneoplastične promjene. Štakori se doimaju osobito osjetljivima na onkogene učinke TMZ-a, a prvi tumori se pojavljuju u roku od 3 mjeseca nakon početne doze. Ovaj period latencije vrlo je kratak čak i za alkilirajuću tvar.

Rezultati testa Ames/salmonela i testa kromosomskih aberacija limfocita u perifernoj krvi čovjeka pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza, bezvodna
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
tartaratna kiselina
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

Temomedac 5 mg tvrde kapsule

šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo carmine (E132) aluminium lake

Temomedac 20 mg tvrde kapsule

šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Temomedac 100 mg tvrde kapsule

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)

Temomedac 140 mg tvrde kapsule

šelak
propilenglikol
indigo carmine (E132), aluminium lake

Temomedac 180 mg tvrde kapsule

šelak
propilenglikol

željezov oksid, crveni (E172)

Temomedac 250 mg tvrde kapsule

šelak

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bocu držite čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu te sa zalijepljenim polietilenskim zaštitnim poklopcem, koja sadrži 5 ili 20 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati. Ako se kapsula ošteti, mora se izbjegavati kontakt kože i sluznica s praškastim sadržajem kapsule. Ako Temomedac dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah temeljito isprati sapunom i vodom.

Bolesniku treba savjetovati da kapsule čuva izvan pogleda i dohvata djece, najbolje u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje kapsula može biti smrtonosno za djecu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/605/001-012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. siječnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.