1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Temomedac 5 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 20 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 100 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 140 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 140 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 180 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 180 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 250 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg temozolomidu (temozolomidum).

Pomocná látka so známym účinkom

Temomedac 5 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 87 mg bezvodej laktózy.

Temomedac 20 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 72 mg bezvodej laktózy a hlinitý lak oranžovej žlti (E 110).

Temomedac 100 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 84 mg bezvodej laktózy.

Temomedac 140 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 117 mg bezvodej laktózy.

Temomedac 180 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg bezvodej laktózy.

Temomedac 250 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 209 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Temomedac 5 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 16 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma zelenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené zeleným atramentom „T 5 mg“.

Temomedac 20 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 18 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma oranžovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené oranžovým atramentom „T 20 mg“.

Temomedac 100 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 20 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma ružovými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené ružovým atramentom „T 100 mg“.

Temomedac 140 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 22 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma modrými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené modrým atramentom „T 140 mg“.

Temomedac 180 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 22 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma červenými pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené červeným atramentom „T 180 mg“.

Temomedac 250 mg tvrdé kapsuly
Tvrdé kapsuly (dĺžka približne 22 mm) majú nepriehľadné biele telo a vrchnáčik s dvoma čiernymi pásikmi. Na tele kapsuly je vytlačené čiernym atramentom „T 250 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Súbežná fáza

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m² denne po dobu 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Dávku sa neodporúča znižovať, ale každý týždeň sa má rozhodnúť,

či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, na základe kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ možno pokračovať po dobu 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledovné podmienky:

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

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

Tabuľka 1. Prerušenie alebo ukončenie podávania TMZ počas súbežnej rádioterapie a terapie TMZ		
Toxicita	Prerušenie liečby TMZ[a]	Ukončenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	≥ 0,5 a < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Počet trombocytov	≥ 10 a < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopécie, nevoľnosti a vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

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

Fáza monoterapie

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

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

Tabuľka 2. Stupne dávkovania TMZ pri liečbe monoterapiou		
Stupeň dávkovania	Dávka TMZ (mg/m²/deň)	Poznámky
–1	100	Zníženie kvôli predchádzajúcej toxicite
0	150	Dá vka počas 1. cyklu
1	200	Dávka počas 2. – 6. cyklu, ak sa neobjavila toxicita

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

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: Liečba TMZ sa má prerušiť ak:

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene alebo obličiek

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

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Temomedac tvrdé kapsuly sa majú podávať nalačno.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oportúnne infekcie a reaktivácia infekcií

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

Pneumónia vyvolaná Pneumocystis jirovecii

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

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

HBV

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

Herpetická meningoencefalitída

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

Hepatotoxicita

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

Malignity

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

Antiemetická liečba

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

Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom

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

Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom

U pacientov, ktorí v predchádzajúcich liečebných cykloch trpeli závažným vracaním (3. alebo

4. stupňa), sa môže vyžadovať antiemetická liečba.

Laboratórne parametre

U pacientov liečených TMZ sa môže objaviť myelosuspresia vrátane predĺženej pancytopénie, ktorá môže viesť k aplastickej anémii, ktorá v niektorých prípadoch viedla k fatálnemu koncu. Expozícia súbežne podávaným liekom spojeným s aplastickou anémiou vrátane karbamazepínu, fenytoínu a sulfametoxazolu/trimetoprimu v niektorých prípadoch komplikovala posúdenie. Pred zahájením liečby je potrebné, aby laboratórne parametre dosahovali nasledovné hodnoty: ANC $\geq$ 1,5 x 10^9/l a počet trombocytov $\geq$ 100 x 10^9/l. Dvadsiaty druhý deň liečby (21 dní po prvej dávke) alebo v priebehu 48 hodín od tohoto dňa a potom raz týždenne sa má vyšetriť úplný krvný obraz, až pokým ANC > 1,5 x 10^9/l a počet trombocytov > 100 x 10^9/l. Ak v priebehu ktoréhokoľvek cyklu poklesne ANC na < 1,0 x 10^9/l alebo je počet trombocytov < 50 x 10^9/l, dávka sa má v nasledujúcom cykle redukovať o jeden stupeň (pozri časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m².

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti (> 70 rokov)

U starších pacientov sa objavuje zvýšené riziko neutropénie a trombocytopénie v porovnaní s mladšími pacientami. Preto sa má starším pacientom venovať zvláštna starostlivosť, ak sa im podáva TMZ.

Pacienti ženského pohlavia

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

Pacienti mužského pohlavia

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

Pomocné látky

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

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

Dodačné informácie pre Temomedac 20 mg tvrdé kapsuly
Pomocná látka hlinitý lak oranžovej žlte (E 110) obsiahnutá v obale kapsulí môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Podávanie TMZ s jedlom malo za následok pokles C_{max} o 33 % a pokles plochy pod krivkou (AUC) o 9 %.
Keďže nie je možné vylúčiť, že zmeny C_{max} sú klinicky signifikantné, Temomedac sa nemá podávať s jedlom.

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Laktácia

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

Ženy vo fertilnom veku

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

Plodnosť u mužov

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Skúsenosti z klinického skúšania

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

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

[a] vrátane faryngitídy, nazofaryngeálnej faryngitídy, streptokokovej faryngitídy
[b] vrátane gastroenteritídy, vírusovej gastroenteritídy
[c] vrátane Cushingoidného stavu, Cushingovho syndrómu
[d] vrátane neuropatie, periférnej neuropatie, polyneuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie
[e] vrátane poruchy zraku, poruchy oka
[f] vrátane hluchoty, bilaterálnej hluchoty, neurosenzorickej hluchoty, unilaterálnej hluchoty
[g] vrátane bolesti ucha, diskomfortu v uchu

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ

[h] vrátane bolesti brucha, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, abdominálneho diskomfortu
[i] vrátane periférneho edému, periférneho opuchu
[j] vrátane zvýšených výsledkov vyšetrenia činnosti pečene, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov
[k] vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože
[†] vrátane prípadov so smrteľnými následkami

Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Laboratórne výsledky

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Laboratórne výsledky

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

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk
v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01A X 03

Mechanizmus účinku

Temozolomid je triazén, ktorý pri fyziologickom pH podlieha rýchlej chemickej konverzii na aktívny monometyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Predpokladá sa, že cytotoxicitu MTIC primárne spôsobuje alkylácia na pozícii O^6 guanínu, spolu s ďalšou alkyláciou na pozícii N^7. Cytotoxické lézie, ktoré sa rozvinú následne, pravdepodobne zapríčiňuje aberantná oprava metylovaného aduktu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

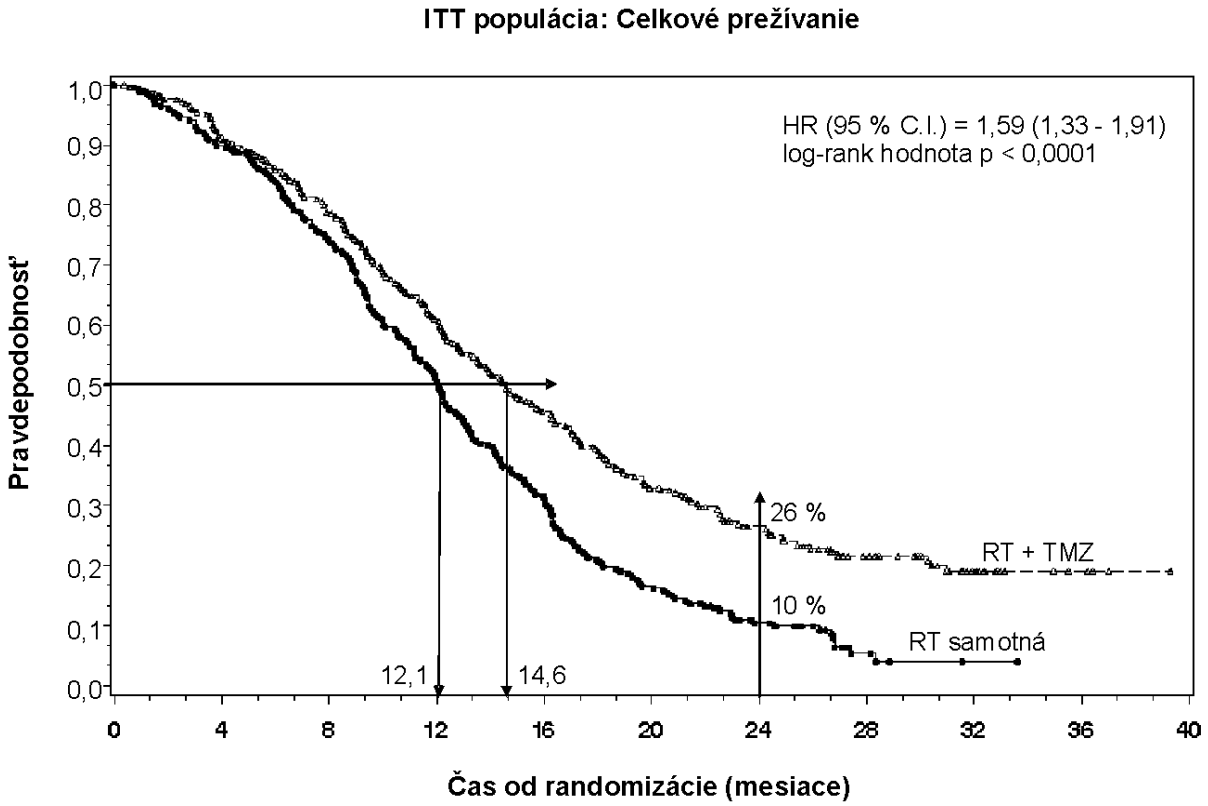
Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

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

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

Pomer rizika (Hazard ratio - HR) celkového prežívania bol 1,59 (95 % CI pre HR = 1,33 - 1,91) s logrank p < 0,0001 v prospech ramena s TMZ. Odhadovaná pravdepodobnosť prežívania 2 alebo viac rokov (26 % vs. 10 %) bola vyššia v ramene RT + TMZ. Súbežné pridanie TMZ k RT,

s následnou monoterapiou TMZ, pri liečbe pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania (Overall Survival – OS) v porovnaní so samotnou RT (Obrázok 1).



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

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

Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

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

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

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

Rekurentný anaplastický astrocytóm

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ sa pri fyziologickom pH spontánne hydrolyzuje na primárne účinné zložky, 3-metyl-(triazén-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC sa spontánne hydrolyzuje na 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), známy medziprodukt pri biosyntéze purínu a nukleovej kyseliny, a na metylhydrazín, ktorý sa považuje za účinnú alkylačnú zložku. Predpokladá sa, že za cytotoxicitu MTIC je primárne zodpovedná alkylácia DNA, predovšetkým na pozíciách O^6 a N^7 guanínu. V závislosti od AUC TMZ je expozícia MTIC ~ 2,4 % a expozícia AIC ~ 23 %. *In vivo* bol $t_{1/2}$ MTIC podobný $t_{1/2}$ TMZ, a to 1,8 hod.

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Eliminácia

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

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

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E 171)

Potlač

Temomedac 5 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Temomedac 20 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
hlinitý lak oranžovej žlti (E 171)

Temomedac 100 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)

Temomedac 140 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Temomedac 180 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
červený oxid železitý (E 172)

Temomedac 250 mg tvrdé kapsuly
šelak
propylénglykol
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/605/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. január 2010.
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júl 2014.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022

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