

## 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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

Tvrde kapsuly (dĺzka 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/m<sup>2</sup> 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)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$
- celkové kritériá toxicity (Common Toxicity Criteria – CTC) nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

Počas liečby sa má týždenne vyšetřovať 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.

Toxicita	Prerušenie liečby TMZ <sup>a</sup>	Ukončenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Počet trombocytov	$\geq 10$ a $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, 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  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, 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  $150 \text{ mg/m}^2$  raz denne počas 5 dní, po ktorých nasleduje 23 dní bez liečby. Na začiatku 2. cyklu sa dávka zvýši na  $200 \text{ mg/m}^2$ , ak CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania) za 1. cyklus je  $\leq 2$ . stupeň, absolútny počet neutrofilov (ANC) je  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov je  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ak sa v 2. cykle dávka nezvýšila, nemá sa zvyšovať ani v nasledujúcich cykloch. Ak sa dávka už raz zvýšila, zostáva  $200 \text{ mg/m}^2$  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) vyšetřiť úplný krvný obraz. Dávkovanie sa má znížiť alebo podávanie prerušiť podľa Tabuľky 3.

Stupeň dávkovania	Dávka TMZ ( $\text{mg/m}^2/\text{deň}$ )	Poznámky
-1	100	Zníženie kvôli predchádzajúcej toxicite
0	150	Dávka počas 1. cyklu
1	200	Dávka počas 2. – 6. cyklu, ak sa neobjavila toxicita

Toxicita	Zníženie dávky TMZ o 1 stupeň dávkovania <sup>a</sup>	Ukončenie liečby TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$< 1,0 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b
Počet trombocytov	$< 50 \times 10^9/l$	Pozri poznámku pod čiarou b
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 3. stupňa	CTC 4 <sup>b</sup> . stupňa

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: Liečba TMZ sa má prerušiť ak:

- pri stupni dávkovania -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) stále pretrváva neakceptovateľná toxicita
- sa po znížení dávky objaví rovnaká nehematologická toxicita 3. stupňa (okrem alopecie, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> raz denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m<sup>2</sup> 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 trombocytopenie (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 štúdií 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  $\leq 1$ .

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 myelosupresia vrátane predĺženej pancytopenie, ktorá môže viesť k aplastickej anémii, ktorá v niektorých prípadoch viedla k fatálnemu koncu. Expozícia súbežne podávaným liekom spojeným s aplastickou anémiou vrátane karbamazepínu, fenytoínu a sulfametoxazolu/trimetoprimu v niektorých prípadoch komplikovala posúdenie. Pred zahájením liečby je potrebné, aby laboratórne parametre dosahovali nasledovné hodnoty: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . 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  $> 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $> 100 \times 10^9/l$ . Ak v priebehu ktoréhokoľvek cyklu poklesne ANC na  $< 1,0 \times 10^9/l$  alebo je počet trombocytov  $< 50 \times 10^9/l$ , dávka sa má v nasledujúcom cykle redukovať o jeden stupeň (pozri časť 4.2). Stupne dávkovania sú 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>. Najnižšia odporúčaná dávka je 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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 trombocytopenie 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 nespodili 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 štúdií fázy I podávanie TMZ s ranitidínom neovplyvnilo množstvo absorbovaného temozolomidu alebo expoziáciu 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 významné, Temomedac sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky v klinických skúšaní 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 klírnsu TMZ.

Nevykonalí 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/m<sup>2</sup> 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 ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ , až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$ , až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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



Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ

<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	agitácia, strata pamäti, depresia, úzkosť, zmätenosť, insomnia
Menej časté:	porucha správania, emočná labilita, halucinácie, apatia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
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 <sup>d</sup> , parestézia, somnolencia, porucha reči, porucha chuti, tras
Menej časté:	status epilepticus, hemiplégia, extrapyramidálna porucha, parosmia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, sensorická porucha, nezvyčajná koordinácia
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	hemianopia, rozmazané videnie, porucha zraku <sup>e</sup> , výpadok v zornom poli, diplopia, bolesť oka
Menej časté:	znížená zraková ostrosť, suché oči
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	hluchota <sup>f</sup> , vertigo, tinitus, bolesť ucha <sup>g</sup>
Menej časté:	porucha sluchu, zvýšená citlivosť na hluk, zápal stredného ucha
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté:	palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	krvácanie, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, hypertenzia
Menej časté:	mozgové krvácanie, sčervenenie, návaly tepla
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté:	pneumónia, dyspnoe, sinusitída, bronchitída, kašeľ, infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté:	zlyhanie dýchania <sup>†</sup> , intersticiálna pneumonitída/pneumonitída, pľúcna fibróza, nosová kongescia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	hnačka, zápcha, nauzea, vracanie
Časté:	stomatitída, bolesť brucha <sup>h</sup> , dyspepsia, dysfágia
Menej časté:	abdominálna distenzia, inkontinencia stolice, gastrointestinálna porucha, hemoroidy, sucho v ústach

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ

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

<sup>a</sup> vrátane faryngitídy, nazofaryngeálnej faryngitídy, streptokokovej faryngitídy

<sup>b</sup> vrátane gastroenteritídy, vírusovej gastroenteritídy

<sup>c</sup> vrátane Cushingoidného stavu, Cushingovho syndrómu

<sup>d</sup> vrátane neuropatie, periférnej neuropatie, polyneuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, periférnej motorickej neuropatie

<sup>e</sup> vrátane poruchy zraku, poruchy oka

<sup>f</sup> vrátane hluchoty, bilaterálnej hluchoty, neurosenzorickej hluchoty, unilaterálnej hluchoty

<sup>g</sup> vrátane bolesti ucha, diskomfortu v uchu

#### *Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených TMZ*

<sup>h</sup> vrátane bolesti brucha, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, abdominálneho diskomfortu

<sup>i</sup> vrátane periférneho edému, periférneho opuchu

<sup>j</sup> vrátane zvýšených výsledkov vyšetrenia činnosti pečene, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny pečenej enzýmov

<sup>k</sup> vrátane radiačného poškodenia, radiačného poškodenia kože

<sup>†</sup> 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 ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % vs. 5 %, a trombocytopénie 4. stupňa ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 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 štúdií 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 prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná ul. 11  
SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206  
e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch  
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/m<sup>2</sup> (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 pancytopenia, 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<sup>6</sup> guanínu, spolu s ďalšou alkyláciou na pozícii N<sup>7</sup>. Cytotoxické lézie, ktoré sa rozvinú následne, pravdepodobne zapríčiňujú aberantnú opravu metylovaného aduktu.

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

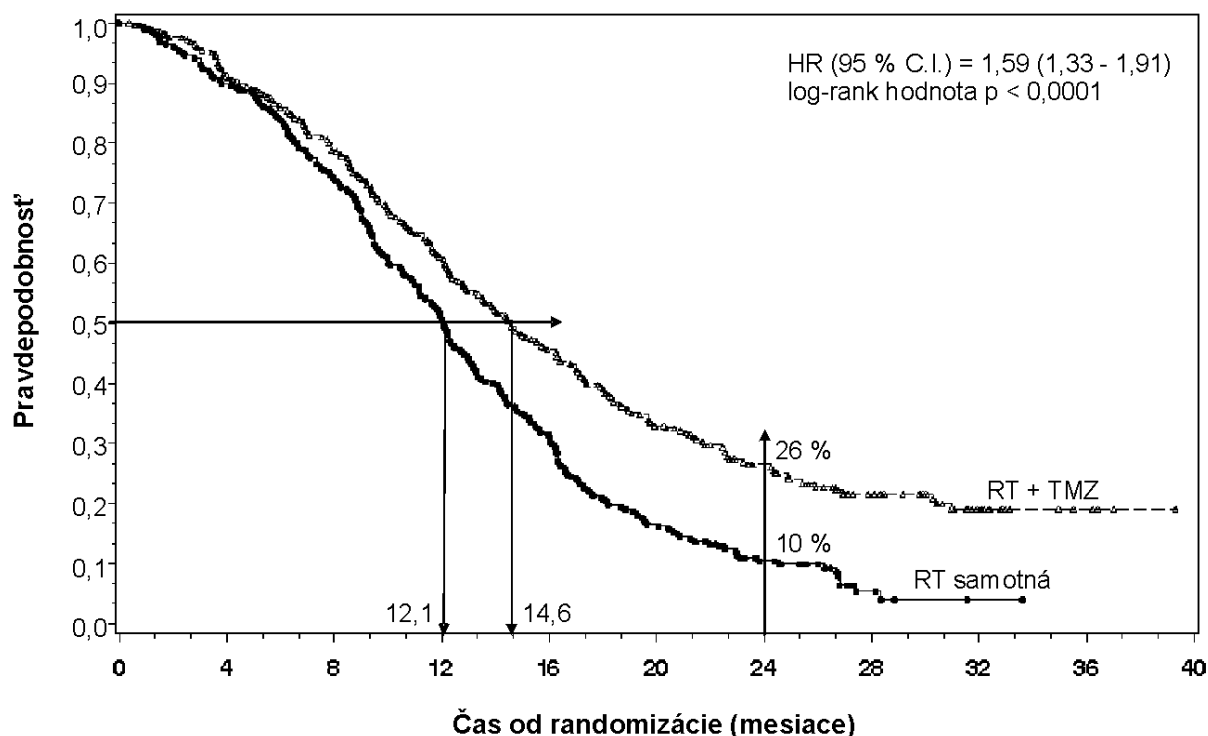
Celkovo 573 pacientov bolo randomizovaných tak, aby dostávali buď TMZ + RT (n = 287), alebo RT samotnú (n = 286). Pacienti v ramene TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) raz denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, po dobu 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) 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).

#### ITT populácia: Celkové prežívanie



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 nepriateľné riziká.

#### Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofského skóre [Karnofsky performance status – KPS]  $\geq$  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 prokarbazín 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. Časť 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  $\geq$  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<sup>6</sup> a N<sup>7</sup> 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 <sup>14</sup>C, počas 7 dní po podaní, bola priemerná exkrécia <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 štúdií 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/m<sup>2</sup>/cyklus u detí aj u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vykonal 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 senzitivne indikátory toxicity. V 6-cyklovej štúdií 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**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajúte 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 práškoveho 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>.