

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Temomedac 5 mg trde kapsule

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

Temomedac 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 20 mg temozolomida (temozolomidum).

Temomedac 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 100 mg temozolomida (temozolomidum).

Temomedac 140 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 140 mg temozolomida (temozolomidum).

Temomedac 180 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 180 mg temozolomida (temozolomidum).

Temomedac 250 mg trde kapsule

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 250 mg temozolomida (temozolomidum).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Temomedac 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 87 mg brezvodne laktoze.

Temomedac 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 72 mg brezvodne laktoze in oranžno barvilo FCF (E 110).

Temomedac 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 84 mg brezvodne laktoze.

Temomedac 140 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 117 mg brezvodne laktoze.

Temomedac 180 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg brezvodne laktoze.

Temomedac 250 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 209 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Temomedac 5 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 16 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema zelenima črticama. Na telesu je z zelenim farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 5 mg".

Temomedac 20 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 18 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema oranžnima črticama. Na telesu je z oranžnim farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 20 mg".

Temomedac 100 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 20 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema roza črticama. Na telesu je z roza farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 100 mg".

Temomedac 140 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 22 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema modrima črticama. Na telesu je z modrim farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 140 mg".

Temomedac 180 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 22 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema rdečima črticama. Na telesu je z rdečim farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 180 mg".

Temomedac 250 mg trde kapsule

Trde kapsule (dolžine pribl. 22 mm) imajo prosojno belo telo in kapico z dvema črnima črticama. Na telesu je s črnim farmacevtskim črnilom natisnjena oznaka "T 250 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temomedac je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom

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

Faza sočasne terapije

TMZ naj bolnik jemlje peroralno v odmerku 75 mg/m² na dan 42 dni, sočasno z žariščno radioterapijo (60 Gy, danih v 30 delnih odmerkih). Zmanjševanje odmerka ni priporočeno, vendar se boste vsak teden odločili o morebitni odložitvi jemanja TMZ ali njegovi ukinitvi na podlagi kriterijev hematološke in nehematološke toksičnosti. TMZ lahko bolnik jemlje ves čas 42-dnevnega obdobja sočasne terapije (do 49 dni), če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev:

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

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

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

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

Faza monoterapije

Štiri tedne po zaključku faze sočasnega zdravljenja s TMZ in RT naj bolnik jemlje TMZ do 6 ciklov monoterapije. V 1. ciklu (monoterapija) je odmerek zdravila 150 mg/m² enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečajte na 200 mg/m², če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 2 (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja), absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Če odmerka niste povečali v 2. ciklu, ga v naslednjih ciklih ne smete povečevati. Ko pa odmerek enkrat povečate, naj ostane na ravni 200 mg/m² na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitvev zdravila med fazo monoterapije opravite, kot je opisano v preglednicah 2 in 3.

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

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

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

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka –1 (100 mg/m²) še vedno povzroči nesprejemljivo toksičnost
- po zmanjšanju odmerka ponovno nastopi ista nehematološka toksičnost 3. stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

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

Posamezen cikel zdravljenja traja 28 dni. Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, naj jemljejo TMZ peroralno v odmerku 200 mg/m² enkrat na dan prvih 5 dni, temu pa naj sledi 23-dnevni premor (skupaj 28 dni). Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s kemoterapijo, je začetni odmerek 150 mg/m² enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m² enkrat na dan 5 dni, če ni bilo hematoloških toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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

Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

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

Starejši bolniki

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

Način uporabe

Temomedac trde kapsule mora bolnik jemati na tešče.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost za dakarbazin (DTIC).

Huda mielosupresija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oportunistične okužbe in reaktivacija okužb

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

Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

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

Herpetični meningoencefalitis

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

Hepatotoksičnost

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

Malignosti

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

Antiemetično zdravljenje

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

Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom

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

Bolniki s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom

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

Laboratorijske vrednosti

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, lahko pride do mielosupresije, vključno s podaljšano pancitopenijo. To lahko povzroči aplastično anemijo, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. V nekaterih primerih izpostavljenost sočasno jemanju zdravilom, ki jih povezujejo z aplastično anemijo, vključno s karbamazepinom, fenitoinom in sulfametoksazolom/trimetoprimom, otežuje oceno. Pred jemanjem zdravila morata biti izpolnjena naslednja pogoja za laboratorijske izvide: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Na 22. dan (21 dni po prvem odmerku) ali v roku 48 ur od navedenega dne, morate pregledati celotno krvno sliko in jo nato spremljati vsak teden, dokler ni $ANC > 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $> 100 \times 10^9/l$. Če med katerikoli ciklom ANC pade na $< 1,0 \times 10^9/l$ ali število trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$, morate odmerek zdravila v naslednjem ciklu zmanjšati za eno odmernostopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m², 150 mg/m² in 200 mg/m². Najmanjši priporočeni odmerek je 100 mg/m².

Pediatrična populacija

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

Starejši bolniki (stari > 70 let)

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

Bolnice

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

Moški bolniki

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

Pomožne snovi

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

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

Dodatna informacija za Temomedac 20 mg trde kapsule

Pomožna snov oranžno FCF (E 110), ki jo vsebuje ovoj kapsule, lahko povzroči alergično reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o nosečnicah ni. Predklinične študije na podganah in kuncih, ki so prejeli 150 mg/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravila Temomedac se ne sme dajati nosečnicam. Če je uporaba v času nosečnosti nujna, morate bolnico opozoriti na možne nevarnosti zdravila za plod.

Dojenje

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

Ženske v rodni dobi

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

Plodnost pri moških

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Izkušnje iz kliničnih preizkušanj

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

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

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

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

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

Bolezni imunskega sistema	
Pogosti:	alergijske reakcije
Občasni:	anafilaksija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	cushingoidni sindrom ^c
Občasni:	diabetes insipidus
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hiperglikemija
Občasni:	hipokaliemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	vznemirjenost, amnezija, depresija, anksioznost, zmedenost, nespečnost
Občasni:	vedenjske motnje, čustvena nestabilnost, halucinacije, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobol
Pogosti:	ataksija, motnje ravnotežja, motnje kognitivnih procesov, motnje koncentracije, motnje zavesti, omotica, hipoestezija, motnje spomina, nevrološke motnje, nevropatija ^d , parestezija, somnolenca, motnje govora, motnje okušanja, tremor
Občasni:	status epilepticus, hemiplegija, ekstrapiramidne motnje, parozmija, nenormalna hoja, hiperestezija, senzorične motnje, motnje koordinacije
Očesne bolezni	
Pogosti:	hemianopija, zamegljen vid, motnje vida ^e , izpad vidnega polja, diplopija, bolečine v očeh
Občasni:	zmanjšana ostrina vida, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	gluhost ^f , vertigo, tinitus, bolečine v ušesih ^g
Občasni:	okvara sluha, hiperakuza, otitis media
Srčne bolezni	
Občasni:	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	krvavitve, pljučna embolija, globoka venska tromboza, hipertenzija
Občasni:	možganske krvavitve, zardevanje, naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	pljučnica, dispneja, sinusitis, bronhitis, kašelj, okužba zgornjih dihal
Občasni:	odpoved dihalnega sistema [†] , intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, kongestija nosne sluznice

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

Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, bolečine v trebuhu ^h , dispepsija, disfagija
Občasni:	napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil, hemoroidi, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	odpoved jeter [†] , poškodba jeter, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	eritem, suha koža, pruritus
Občasni:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, urtikarija, eksantem, dermatitis, povečano potenje, nenormalna pigmentacija
Neznana pogostnost:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti:	miopatija, mišična šibkost, artralgiya, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinska inkontinenca
Občasni:	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah, impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, astenija, slabo počutje, bolečine, edem, periferni edem ⁱ
Občasni:	poslabšanje bolezni, mrzlica, obrazni edem, sprememba barve jezika, žeja, težave z zobmi
Preiskave	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ^j , zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze

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

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	radiacijske poškodbe ^k

^a Vključuje faringitis, nazofaringalni faringitis, streptokokni faringitis

^b Vključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis

^c Vključuje cushingoidni, Cushingov sindrom

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

^e Vključuje motnje vida, očesne motnje

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

^g vključuje bolečino v ušesu, nelagodje v ušesu

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

ⁱ Vključuje periferni edem, periferno otekanje

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

^k Vključuje radiacijske poškodbe, radiacijske poškodbe kože

[†] Vključuje primere s smrtnim izidom

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Laboratorijski izvidi

Opažali so mielosupresijo (nevtropenijo in trombocitopenijo), kar so znani toksični učinki večine citotoksičnih snovi, vključno s TMZ, ki tudi omejujejo njihov odmerek. Ko so sešteli nenormalne laboratorijske izvide in neželene sopojave iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opažali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopojavi. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopojavi, so opažali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli TMZ.

Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Laboratorijski izvidi

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

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke od 101 ženske in 169 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu nevtrofilcev, ter od 110 žensk in 174 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu trombocitov. Pri ženskah so ugotovili 12 % pogostnost nevtropenije 4. stopnje (absolutno število nevtrofilcev (ANC) < 0,5 x 10⁹/l), v primerjavi s 5 % pri moških, medtem ko je pogostnost trombocitopenije (< 20 x 10⁹/l) pri ženskah znašala 9 %, v primerjavi s 3 % pri moških, torej so bile v prvem ciklu terapije pri ženskah te pogostnosti večje kot pri moških. Po podatkih o ponavljajočem se gliomu pri 400 preiskovancih se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 8 % žensk in pri 4 % moških preiskovancev, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 8 % žensk in 3 % moških preiskovancev. V študiji pri 288 preiskovancih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 3 % žensk in 0 % moških,

trombocitopenija 4. stopnje pa pri 1 % žensk in 0 % moških.

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih so klinično ovrednotili odmerke 500, 750, 1.000 in 1.250 mg/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opazili pri vseh odmerkih, vendar je pričakovati, da so hujši pri večjih odmerkih. En bolnik je vzel prevelik odmerek 10.000 mg (skupni odmerek za en 5-dnevni cikel). Med prijavljenimi neželenimi učinki so bili pancitopenija, pireksija, odpoved več organov in smrt. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so jemali priporočeni odmerek dlje kot 5 dni zdravljenja (do 64 dni). Med neželenimi učinki je bila supresija kostnega mozga, z okužbo ali brez nje, ki je bila v nekaterih primerih huda in dolgotrajna in je povzročila smrt. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebna hematološka ocena. Po potrebi uvedite podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila – Drugi alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01A X 03

Mehanizem delovanja

Temozolomid je zdravilo iz skupine triazenov, ki se pri fiziološkem pH hitro kemično pretvori v aktivni monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC). Citotoksičnost MTIC je verjetno v prvi vrsti posledica alkiliranja gvanina na položaju O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

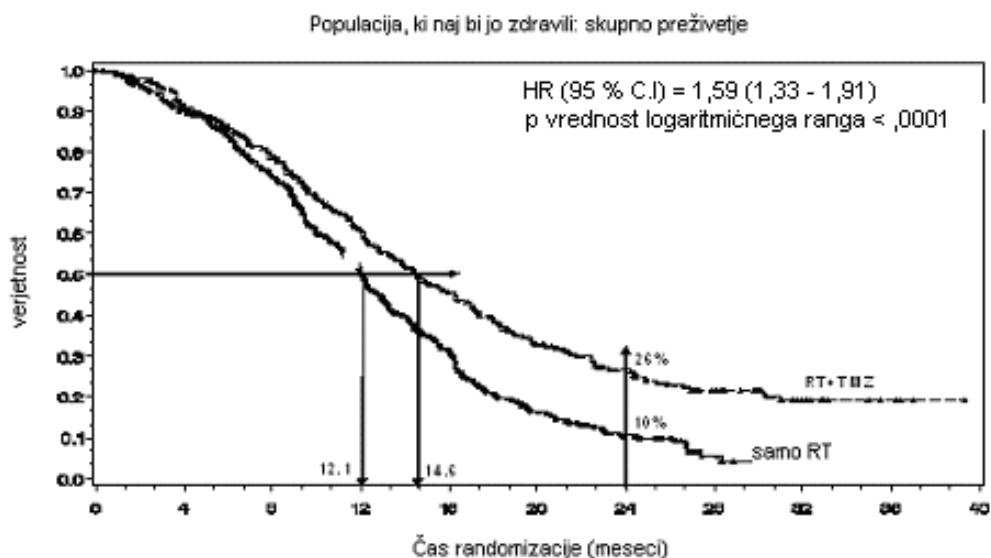
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ + RT (n = 287), druga pa samo RT (n = 286). Bolniki iz dela študije, ki so prejeli TMZ + RT, so sočasno jemali tudi TMZ (75 mg/m²) enkrat na dan. Začeli so ga jemati prvi dan RT in so ga jemali do zadnjega dne RT, skupaj 42 dni (do največ 49 dni). Temu je sledila faza monoterapije s TMZ (od 150 do 200 mg/m²) od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla, do največ 6 ciklov, ki se je začela 4 tedne po koncu RT. Bolniki v kontrolnem delu študije so prejeli le RT. Med RT sta bili potrebni profilaksa proti pljučnici zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* (PCP) in kombinirana terapija s TMZ.

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

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



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

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

Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Podatki o klinični učinkovitosti zdravila pri bolnikih z multiformnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«] ≥ 70), ki napreduje ali se je ponovil po kirurškem posegu in RT, temeljijo na dveh kliničnih preskušanjih s peroralno uporabo TMZ. Eno je bilo neprimerjalno preskušanje pri 138 bolnikih (29 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo), drugo pa randomizirano, z učinkovino nadzorovano kontrolirano preskušanje TMZ in

prokarbazina pri skupaj 225 bolnikih (67 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo na osnovi nitrozouree). V obeh preskušanjih je bila primarna končna točka preskušanja čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – »*progression-free survival*«), ugotovljen na podlagi NMR posnetkov, ali poslabšanje nevrološkega statusa bolnika. V neprimerjalnem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih 19 %, mediana vrednost PFS 2,1 meseca in mediana vrednost celotnega preživetja 5,4 mesecev. Objektivno ugotovljena stopnja odzivanja bolnikov na zdravljenje določena na podlagi NMR posnetkov, je bila 8 %.

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

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

Ponavljajoči se anaplastični astrocitom

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

TMZ spontano hidrolizira pri fiziološki vrednosti pH predvsem do aktivnih presnovkov, 3-metil-(triazin-1-il)imidazol-4-karboksamida (MTIK), MTIK pa spontano hidrolizira do 5-amino-imidazol-4-karboksamida (AIK), znanega intermedijata v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, in metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. Glede na vrednost AUC za temozolomid sta izpostavljenosti MTIK-u in AIK-u $\sim 2,4$ % in 23 %. *In vivo* je bila razpolovna doba $t_{1/2}$ za MTIK podobna razpolovni dobi temozolomida, tj. 1,8 ure.

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

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

Izločanje

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Pri otrocih je bila vrednost AUC večja kot pri odraslih, medtem ko je bil največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD – »*maximum tolerated dose*«), pri obojih 1.000 mg/m² na cikel.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

snov.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

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

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E 171)

Črnilo natisnjene oznake

Temomedac 5 mg trde kapsule

šelak
propilenglikol
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
indigo karmin (E 132) aluminijevo rdeče

Temomedac 20 mg trde kapsule

šelak
propilenglikol
titanov dioksid (E 171)
oranžno FCF (E 110) aluminijevo rdeče

Temomedac 100 mg trde kapsule

šelak
propilenglikol
rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)

Temomedac 140 mg trde kapsule

šelak
propilenglikol
indigo karmin (E 132) aluminijevo rdeče

Temomedac 180 mg trde kapsule

šelak
propilenglikol
rdeči železov oksid (E 172)

Temomedac 250 mg trde kapsule

šelak

črni železov oksid (E 172)

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Steklenico shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenice iz rjavega stekla tip I z belo polipropilensko, za otroke varno navojno zaporko, ki vsebujejo po 5 ali 20 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

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

EU/1/09/605/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. januar 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 18. junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03/2022

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