

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 5 mg kapsułki twarde.

Temomedac 20 mg kapsułki twarde.

Temomedac 100 mg kapsułki twarde.

Temomedac 140 mg kapsułki twarde.

Temomedac 180 mg kapsułki twarde.

Temomedac 250 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Temomedac 5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 140 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 180 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu (temozolomidum).

Temomedac 250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Temomedac 5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 87 mg bezwodnej laktozy.

Temomedac 20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 72 mg bezwodnej laktozy oraz barwnik żółcień pomarańczowa FCF (E 110).

Temomedac 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 84 mg bezwodnej laktozy.

Temomedac 140 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 117 mg bezwodnej laktozy.

Temomedac 180 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg bezwodnej laktozy.

Temomedac 250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 209 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Temomedac 5 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 16 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski zielonym tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 5 mg” wydrukowany zielonym tuszem.

Temomedac 20 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 18 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski pomarańczowym tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 20 mg” wydrukowany pomarańczowym tuszem.

Temomedac 100 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 20 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski różowym tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 100 mg” wydrukowany różowym tuszem.

Temomedac 140 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 22 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski niebieskim tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 140 mg” wydrukowany niebieskim tuszem.

Temomedac 180 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 22 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski czerwonym tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 180 mg” wydrukowany czerwonym tuszem.

Temomedac 250 mg kapsułka twarda

Kapsułka twarda (o długości około 22 mm) mają białą, nieprzezroczystą dolną część i wieczko. Na wieczku wydrukowano dwa paski czarnym tuszem. Na dolnej części znajduje się napis „T 250 mg” wydrukowany czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temomedac jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temomedac powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temomedac podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Skojarzone leczenie TMZ można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać badania krwi (morfologia). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2 CTC.	Stopień 3. lub 4.

a: Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23 dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać badania krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki TMZ). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w czasie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc./dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2. - 6. cyklu, jeśli brak toksyczności

<i>Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w czasie monoterapii</i>		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	< 1,0 x 10 ⁹ /l	patrz b
Liczba płytek	< 50 x 10 ⁹ /l	patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki TMZ wymieniony w Tabeli 2.

b: należy przerwać podawanie TMZ, jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23 dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego temozolomid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19 - 78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens TMZ. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Preparat Temomedac kapsułki twarde należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).
Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego 42 dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających zapaleniu płuc spowodowanemu przez PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z radioterapią w 42 dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu, kiedy limfopenia jest \leq Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temzolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ. Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki TMZ. Bardzo wskazane jest, aby były podane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których występowały podczas poprzednich cykli leczenia ciężkie wymioty (Stopień 3 lub 4) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolamidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc..

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na twardą kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Dodatkowa informacja dla Temomedac 20 mg kapsułki twarde

Substancja pomocnicza żółcień pomarańczowa FCF (E 110) zawarta w kapsułce może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylotriasenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie TMZ z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33 % i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9 %. Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, produkt leczniczy Temomedac nie powinien być stosowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub eliminację innych leków. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i(lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Temomedac u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka ludzkiego; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni TMZ powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna,

	omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowiczne, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowiczne, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze,

	suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erythrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^l , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w Stopniu 3. i 4, w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilii obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0.5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3 – 18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Chociaż ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak

u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1 250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X 03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

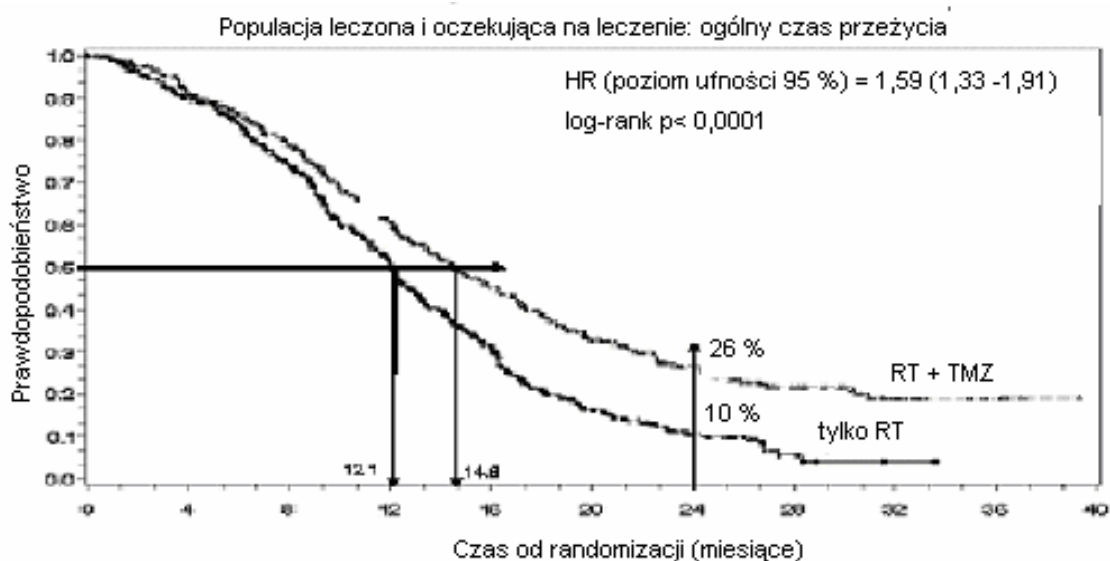
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i radioterapią (n = 287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n = 286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i radioterapią otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 – 200 mg/m² pc.). TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28 dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywołwanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W okresie obserwacji po zakończeniu badania TMZ podawano, jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57 %) z grupy leczonej tylko radioterapią i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej TMZ i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (poziom ufności 95 % dla HR= 1,33 – 1,91) z testem logarytmicznym rang p < 0,0001 na korzyść

pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i TMZ. Skojarzenie radioterapii z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS = 2, n = 70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednakże, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenie w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29 % otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym w grupie 225 pacjentów (67 % poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędowym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19 %, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8 %.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p = 0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi kwadrat $p = 0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p = < 0,01$ do $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, $n = 162$ (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów czas przeżycia po 6 miesiącach, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych TMZ podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 - 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. In vivo, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

TMZ w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10 % do 20 %), w związku z czym nie przewiduje się interakcji TMZ z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowodzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5 % do 10 % podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Populacje szczególne

Analiza farmakokinetyki populacyjnej TMZ wykazała, że klirens osoczowy TMZ był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1 000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5 dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. TMZ jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak koleczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie TMZ. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

laktoza bezwodna
karboksymetyloskrobia sodowa typ A

krzemionka koloidalna bezwodna
kwas winowy
kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)

Nadruk

Temomedac 5 mg kapsułki twarde

szelak
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)
indygokarmin (E 132) lak aluminiowy

Temomedac 20 mg kapsułki twarde

szelak
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E 110)

Temomedac 100 mg kapsułki twarde

szelak
glikol propylenowy
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek żółty (E 172)
tytanu dwutlenek (E 171)

Temomedac 140 mg kapsułki twarde

szelak
glikol propylenowy
indygokarmin (E 132) lak aluminiowy

Temomedac 180 mg kapsułki twarde

szelak
glikol propylenowy
żelaza tlenek czerwony (E 172)

Temomedac 250 mg kapsułki twarde

szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)
glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego z białym polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz indukcyjnym uszczelnieniem z polietylenu, zawierająca 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Temomedac ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć go za pomocą mydła i wody.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się przechowywanie produktu leczniczego w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu leczniczego może spowodować śmierć dzieci.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/001-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 stycznia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/001
EU/1/09/605/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę oraz barwnik żółcień pomarańczowa FCF (E 110). Więcej informacji- patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/003
EU/1/09/605/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji- patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/005
EU/1/09/605/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji- patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/007
EU/1/09/605/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji- patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/009
EU/1/09/605/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temomedac 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji- patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

Nie otwierać, nie rozgniatać, nie żuć kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/605/011
EU/1/09/605/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temomedac 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 5 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 20 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 100 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 140 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 180 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Temomedac 250 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Temomedac 5 mg kapsułki twarde
Temomedac 20 mg kapsułki twarde
Temomedac 100 mg kapsułki twarde
Temomedac 140 mg kapsułki twarde
Temomedac 180 mg kapsułki twarde
Temomedac 250 mg kapsułki twarde
temozolomid (temozolomidum)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Temomedac i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temomedac
3. Jak stosować lek Temomedac
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temomedac
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temomedac i w jakim celu się go stosuje

Temomedac zawiera substancję zwaną temozolomidem. Ten lek jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Temomedac jest wskazany w leczeniu pacjentów ze specyficznych postaci guzów mózgu:

- u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Temomedac jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia), a następnie jako jedyny lek (okres monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny. Temomedac jest stosowany w leczeniu tego typu guzów, jeśli występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego po standardowym leczeniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temomedac

Kiedy nie przyjmować leku Temomedac

- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na dakarbazynę (lek przeciwnowotworowy, czasami nazywany DTIC). Do objawów reakcji alergicznych należy swędzenie, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- Jeśli jest znacznie zmniejszona liczba niektórych komórek krwi (depresja szpiku kostnego), takich jak białe krwinki, płytki krwi. Krwinki te odgrywają ważną rolę w zwalczaniu infekcji i tworzeniu skrzepów zmniejszających krwawienie. Lekarz prowadzący zbada krew przed rozpoczęciem leczenia, aby upewnić się, że liczba tych krwinek jest wystarczająca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Temomedac należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką,

- jeśli u pacjenta będącego pod ścisłą obserwacją, rozwija się ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroj *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – PCP). Jeśli pacjent jest nowo zdiagnozowany (glejak wielopostaciowy) otrzyma lek Temomedac w 42 dniowym schemacie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. W takim przypadku lekarz prowadzący zaleci stosowanie leków, które pomogą zapobiec rozwojowi tego typu zapalenia płuc (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało lub może występować obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Jest to konieczne, ponieważ lek Temomedac może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą starannie badani przez lekarza, w celu wykrycia objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem lub podczas leczenia jest zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona liczba krwinek białych i płytek krwi lub problemy z krzepnięciem krwi. W takim przypadku lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku, przerwać lub zmienić leczenie. Może być konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem Temomedac.
- w czasie leczenia, w celu monitorowania niepożądanego działania leku Temomedac na krwinki, często będzie wykonywane badanie krwi.
- jeśli istnieje niewielkie ryzyko innych zmian w krwinkach, w tym białaczki.
- jeśli występują nudności i (lub) wymioty, które są bardzo częstymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Temomedac (patrz punkt 4), lekarz prowadzący może przepisać leki zapobiegające wymiotom (przeciwwymiotne). Jeśli występują częste wymioty przed leczeniem lub w czasie leczenia, należy poprosić lekarza o najbardziej dogodną porę przyjmowania leku Temomedac do czasu, kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli wymioty wystąpią po przyjęciu leku, nie należy przyjmować tego samego dnia drugiej dawki.
- jeśli wystąpi gorączka lub objawy infekcji należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat, gdyż może być bardziej podatny na zakażenia, mieć zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli występują problemy z nerkami lub wątrobą, może być konieczne dostosowanie dawki Temomedacu.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania. Ilość danych o pacjentach w wieku powyżej 3 lat, którym podawano lek Temomedac, jest ograniczona.

Temomedac a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Temomedac w okresie ciąży, chyba, że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temomedac i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, kobiety, które mogą zająć w ciążę powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Należy zakończyć karmienie piersią podczas leczenia lekiem Temomedac.

Plodność męska

Temomedac może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temomedac powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynić dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W czasie otrzymywania leku Temomedac może wystąpić uczucie zmęczenia lub senności. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki działanie tego leku na konkretny organizm nie zostanie poznane (patrz punkt 4).

Temomedac zawiera laktozę

Temomedac zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Temomedac zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na twardą kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Dodatkowa informacja dla Temomedac 20 mg kapsułki twarde

Substancja pomocnicza żółcień pomarańczowa FCF (E 110) zawarta w kapsułce może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Temomedac

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie i czas trwania terapii

Lekarz prowadzący określa odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku Temomedac. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy guz pojawił się ponownie i czy pacjent był wcześniej poddany chemioterapii.

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom lub je ograniczyć mogą być zalecone inne leki do stosowania przed i (lub) po przyjęciu leku Temomedac.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

U pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczenie będzie przebiegać w dwóch fazach:

- Temomedac jest najpierw stosowany razem z radioterapią (okres skojarzonego leczenia)
- następnie pacjent jest leczony tylko lekiem Temomedac (okres monoterapii).

W okresie skojarzonego leczenia lekarz prowadzący rozpocznie podawanie leku Temomedac w dawce 75 mg/m² pc (zwykle stosowana dawka). Lek w zalecanej dawce pacjent przyjmuje codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku Temomedac, opóźnieniu jego podawania lub przerwaniu leczenia.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4 tygodniowa przerwa w leczeniu, aby pacjent mógł się zregenerować.

Następnie, rozpocznie się okres monoterapii.

W okresie monoterapii, dawka i sposób podawania leku Temomedac różni się od sposobu podawania w okresie leczenia skojarzonego. Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia. Każdy z nich trwa 28 dni. Pacjent będzie przyjmował tylko Temomedac w nowej dawce przez pierwsze 5 dni każdego cyklu („dni stosowania leku”). Pierwsza dawka to 150 mg/m² pc. Następnie wystąpi 23 dniowa przerwa w stosowaniu leku Temomedac. To w sumie daje 28 dniowy cykl leczenia. Po dniu 28. rozpoczyna się kolejny cykl. Pacjent ponownie będzie przyjmował lek raz na dobę przez pięć dni po których nastąpi 23 dniowa przerwa w stosowaniu leku Temomedac. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i (lub) tolerancję pacjenta na lek w każdym z cykli leczenia, dawka leku Temomedac może być zmieniona lub stosowanie leku może zostać opóźnione, lub przerwane.

Pacjenci, u których występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego (glejak złośliwy taki jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny) przyjmujący jedynie lek Temomedac

Cykl leczenia lekiem Temomedac obejmuje 28 dni.

Lek stosuje się raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Dawka dobową zależy od tego czy uprzednio stosowano chemioterapię.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka leku Temomedac będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię pierwsza dawka leku Temomedac będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni. Następnie będzie 23 dniowa przerwa w podawaniu leku Temomedac. To daje razem 28 dniowy cykl.

Po 28. dniu, rozpoczyna się następny cykl. Pacjent ponownie otrzymuje Temomedac raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23 dniowa przerwa w stosowaniu leku Temomedac.

Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu będzie wykonane badanie krwi, w celu oceny czy dawka leku Temomedac nie wymaga dostosowania. W zależności od wyników badań krwi, lekarz prowadzący może dostosowywać dawkę w następnych cyklach.

Jak stosować lek Temomedac

Należy przyjąć przepisaną dawkę leku Temomedac raz na dobę, najlepiej codziennie o tej samej godzinie.

Lek należy stosować na czczo, na przykład co najmniej godzinę przed planowanym spożyciem śniadania. Należy połknąć kapsułkę(i) w całości, popijając szklanką wody. Nie należy otwierać, rozdrabniać ani rozgryzać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczami lub nosem. Jeśli przypadkowo nastąpi zetknięcie leku z oczami lub nosem, należy dokładnie umyć zanieczyszczoną powierzchnię.

W zależności od przepisanej dawki, pacjent może przyjmować więcej niż jedną kapsułkę na raz, również różnej mocy (zawartość substancji czynnej, w mg). Kolor wieczka i oznakowanie kapsułki są inne dla każdej mocy (patrz tabela niżej).

Moc	Kolor/oznakowanie
Temomedac 5 mg	dwa paski oznakowane zielonym tuszem na wieczku i napis „T 5 mg” wykonany zielonym tuszem na denku.
Temomedac 20 mg	dwa paski oznakowane pomarańczowym tuszem na wieczku i napis „T 20 mg” wykonany pomarańczowym tuszem na denku.
Temomedac 100 mg	dwa paski oznakowane różowym tuszem na wieczku i napis „T 100 mg” wykonany różowym tuszem na denku.

Moc	Kolor/oznakowanie
Temomedac 140 mg	dwa paski oznakowane niebieskim tuszem na wieczku i napis „T 140 mg” wykonany niebieskim tuszem na denku.
Temomedac 180 mg	dwa paski oznakowane czerwonym tuszem na wieczku i napis „T 180 mg” wykonany czerwonym tuszem na denku.
Temomedac 250 mg	dwa paski oznakowane czarnym tuszem na wieczku i napis „T 250 mg” wykonany czarnym tuszem na denku.

Pacjent musi być pewny, że całkowicie zrozumiał i zapamiętał następujące zagadnienia:

- ile kapsułek każdej mocy musi przyjąć każdego dnia stosowania leku. Należy poprosić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.

Przed rozpoczęciem nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać instrukcję dotyczącą dawki od lekarza prowadzącego, gdyż może się ona różnić od dawki stosowanej w ostatnim cyklu.

Lek Temomedac należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Temomedac

Jeśli przypadkowo pacjent przyjmie więcej kapsułek leku Temomedac niż to zostało zalecone, powinien natychmiast zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania leku Temomedac

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli lek nie został przyjęty w ciągu całego dnia, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi jakikolwiek z następujących objawów:

- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości) (pokrzywka, świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
- niekontrolowane krwawienia,
- drgawki (konwulsje),
- gorączka,
- dreszcze,
- ciężkie, nieprzemijające bóle głowy.

Leczenie lekiem Temomedac może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to spowodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek), gorączkę i zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zwykle krótkotrwałe. W niektórych przypadkach może być długotrwałe i może prowadzić do bardzo ciężkiej postaci anemii (anemii aplastycznej). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest potrzebne

specyficzne leczenie. W niektórych przypadkach dawka leku Temomedac zostanie zmniejszona lub leczenie zostanie przerwane.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- zakażenia, zakażenia jamy ustnej
- zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
- reakcja alergiczna
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, splątanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
- zaburzenia koordynacji i równowagi
- trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapominanie
- zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
- częściowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, ból oczu
- głuchota, dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok
- ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
- sucha skóra, świąd
- uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
- ból stawów, ból pleców
- częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
- gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
- zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
- uszkodzenia popromienne

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:

- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
- nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
- zakażenia ran
- ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- nowotwory wtórne, w tym białaczka
- zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
- czerwone plamy pod skórą
- moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), niski poziom potasu we krwi
- zmienność nastroju, halucynacje
- częściowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
- suchość oczu
- zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego
- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, wykwity skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana

- koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu
- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Temomedac

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Należy poinformować farmaceutę w przypadku zauważenia zmian w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Temomedac

- Substancją czynną leku jest temozolomid.
Temomedac 5 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
Temomedac 20 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 20 mg temozolomidu.
Temomedac 100 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 100 mg temozolomidu.
Temomedac 140 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 140 mg temozolomidu.
Temomedac 180 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 180 mg temozolomidu.
Temomedac 250 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka zawiera 250 mg temozolomidu.
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułki:
Laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy (patrz punkt 2 „Temomedac zawiera laktozę”).
otoczka kapsułki (włącznie z tuszem do nadruku):
Temomedac 5 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, glikol propylenowy, indygokarmin (E 132) lak aluminium, żelaza tlenek żółty (E 172).
Temomedac 20 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, glikol propylenowy i żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E 110).
Temomedac 100 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), szelak, glikol propylenowy i żelaza tlenek żółty (E 172).

Temomedac 140 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, glikol propylenowy, indygokarmin (E 132) lak aluminiowy.

Temomedac 180 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czerwony (E 172).

Temomedac 250 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Temomedac i co zawiera opakowanie

Temomedac 5 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane zielonym tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany zielonym tuszem napis „T 5 mg”.

Temomedac 20 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą e dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane pomarańczowym tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany pomarańczowym tuszem napis „T 20 mg”.

Temomedac 100 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane różowym tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany różowym tuszem napis „T 100 mg”.

Temomedac 140 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane niebieskim tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany niebieskim tuszem napis „T 140 mg”.

Temomedac 180 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane czerwonym tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany czerwonym tuszem napis „T 180 mg”.

Temomedac 250 mg kapsułki twarde mają białą, nieprzezroczystą dolną część wieczka. Na wieczku znajdują się dwa paski oznakowane czarnym tuszem. Na dolnej części znajduje się wykonany czarnym tuszem napis „T 250 mg”.

Kapsułki twarde, do stosowania doustnego, są umieszczone w szklanej butelce koloru oranżowego. Butelka zawiera 5 lub 20 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.