

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

TEMOSTAD 20 mg  
TEMOSTAD 100 mg  
TEMOSTAD 140 mg  
TEMOSTAD 180 mg  
TEMOSTAD 250 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20/100/140/180/250 mg temozolomidu.

*TEMOSTAD 20 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 72 mg laktózu, oranžovú žlt' FCF (E110) a 0,21 mg sodíka.

*TEMOSTAD 100 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 84 mg laktózu a 0,42 mg sodíka.

*TEMOSTAD 140 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 117 mg laktózu a 0,588 mg sodíka.

*TEMOSTAD 180 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg laktózu a 0,756 mg sodíka.

*TEMOSTAD 250 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 209 mg laktózu a 1,05 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

*TEMOSTAD 20 mg:*

Tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo a uzáver kapsuly a oranžovým atramentom vytlačené dva pásiky na uzávere a „T 20 mg“ na tele kapsuly s priemerom približne 6,2 mm a dĺžkou približne 18,0 mm.

*TEMOSTAD 100 mg:*

Tvrdé kapsuly majú nepriehľadné biele telo a uzáver kapsuly a ružovým atramentom vytlačené dva pásiky na uzávere a „T 100 mg“ na tele kapsuly s priemerom približne 6,8 mm a dĺžkou približne 19,4 mm.

*TEMOSTAD 140 mg:*

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo a uzáver kapsuly a modrým atramentom vytlačené dva pásiky na uzávere a „T 140 mg“ na tele kapsuly s priemerom približne 7,5 mm a dĺžkou približne 21,7 mm.

*TEMOSTAD 180 mg:*

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo a uzáver kapsuly a červeným atramentom vytlačené dva pásiky na uzávere a „T 180 mg“ na tele kapsuly s priemerom približne 7,5 mm a dĺžkou približne 21,7 mm.

*TEMOSTAD 250 mg:*

Tvrde kapsuly majú nepriehľadné biele telo a uzáver kapsuly a čiernym atramentom vytlačené dva pásiky na uzávere a „T 250 mg“ na tele kapsuly s priemerom približne 7,5 mm a dĺžkou približne 21,7 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

TEMOSTAD je indikovaný na liečbu:

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

TEMOSTAD majú predpisovať len lekári skúsení v onkologickej liečbe nádorov mozgu.

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

##### *Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom*

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

##### *Súbežná fáza*

TMZ sa podáva perorálne v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> denne počas 42 dní súbežne s fokálnou rádioterapiou (60 Gy podaných v 30 frakciách). Dávku sa neodporúča znižovať, ale každý týždeň sa má rozhodnúť, či sa podávanie TMZ oddiali alebo preruší, na základe kritérií hematologickej a nehematologickej toxicity. V podávaní TMZ možno pokračovať po dobu 42-dňovej súbežnej fázy (až do 49 dní), ak sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count – ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ,
- počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ ,
- celkové kritériá toxicity (Common Toxicity Criteria – CTC) nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

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

#### **Tabuľka 1. Prerušenie alebo ukončenie podávania TMZ počas súbežnej rádioterapie a terapie TMZ**

Toxicita	Prerušenie TMZ <sup>a</sup>	Ukončenie TMZ
Absolútny počet neutrofilov	$\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Počet trombocytov	$\geq 10$ a $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nehematologickej toxicity (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania)	CTC 2. stupňa	CTC 3. alebo 4. stupňa

<sup>a</sup> Súbežná liečba s TMZ môže pokračovať, keď sú splnené všetky nasledovné podmienky: absolútny počet neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC nehematologickej toxicity  $\leq 1$ . stupeň (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

### Fáza monoterapie

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

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

**Tabuľka 2. Stupne dávkovania TMZ pri liečbe monoterapiou**

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

**Tabuľka 3. Znižovanie dávky alebo prerušovanie liečby TMZ počas liečby monoterapiou**

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

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: TMZ sa má prerušiť ak:

- pri stupni dávkovania -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) stále pretrváva neakceptovateľná toxicita,
- sa po znížení dávky objaví rovnaká nehematologická toxicita 3. stupňa (okrem alopecie, nevoľnosti a vracania).

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

Liečebný cyklus trvá 28 dní. Pacientom, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou, sa TMZ podáva perorálne v dávke 200 mg/m<sup>2</sup> raz denne počas prvých 5 dní, po ktorých nasleduje prerušenie liečby na 23 dní (spolu 28 dní). U pacientov, ktorí sa predtým liečili chemoterapiou, je úvodná dávka 150 mg/m<sup>2</sup> raz denne, ktorá sa v druhom cykle zvýši na 200 mg/m<sup>2</sup> raz denne počas 5 dní, ak sa neobjaví hematologická toxicita (pozri časť 4.4).

### Špeciálne populácie

#### *Pediatricka populacia*

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

#### *Pacienti s poškodenou funkciou pečene alebo obličiek*

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

#### *Starší pacienti*

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

### Spôsob podávania

TEMOSTAD sa má podávať nalačno.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody. Nesmú sa otvárať alebo hrýzť (žuť). Keď sa po podaní dávky objaví vracanie, v ten istý deň už druhú dávku nepodávajte.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Oportúnne infekcie a reaktivácia infekcií

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

#### Herpetická meningoencefalitída

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

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumónia

Ukázalo sa, že pacienti, ktorí v pilotnej štúdii dostávali súbežne TMZ a RT počas predĺženého 42-

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

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

### HBV

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

### Hepatotoxicita

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

### Malignity

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

### Antiemetická liečba

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

### *Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom*

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

### *Pacienti s rekurentným alebo progredujúcim maligným gliómom*

U pacientov, ktorí v predchádzajúcich liečebných cykloch trpeli závažným vracaním (3. alebo 4. stupňa), sa môže vyžadovať antiemetická liečba.

### Laboratórne parametre

U pacientov liečených TMZ sa môže objaviť myelosupresia vrátane predĺženej pancytopenie, ktorá môže viesť k aplastickej anémii, ktorá v niektorých prípadoch viedla k fatálnemu koncu. Expozícia súbežne podávaným liekom spojeným s aplastickou anémiou vrátane karbamazepínu, fenytoínu a sulfametoxazolu/trimetoprimu v niektorých prípadoch komplikovala posúdenie. Pred začatím liečby je potrebné, aby laboratórne parametre dosahovali nasledovné hodnoty: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . 22. deň liečby (21 dní po prvej dávke) alebo v priebehu 48 hodín od tohto

dňa a potom raz týždenne sa má vyšetriť úplný krvný obraz, až pokým  $ANC > 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $> 100 \times 10^9/l$ . Ak v priebehu ktoréhokoľvek cyklu poklesne ANC na  $< 1,0 \times 10^9/l$  alebo je počet trombocytov  $< 50 \times 10^9/l$ , dávka sa má v nasledujúcom cykle redukovať o jeden stupeň (pozri časť 4.2). Stupne dávkovania sú  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  a  $200 \text{ mg/m}^2$ . Najnižšia odporúčaná dávka je  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### Pediatrická populácia

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

#### Starší pacienti (> 70 rokov)

Zdá sa, že starší pacienti sú oproti mladším pacientom vo vyššej miere ohrození neutropéniou a trombocytopéniou. Preto sa má starším pacientom pri podaní TMZ venovať zvláštna starostlivosť.

#### Pacienti mužského pohlavia

Mužov, ktorí sa majú liečiť TMZ treba poučiť, aby nespodili dieťa až 6 mesiacov po užití poslednej dávky a aby sa ešte pred liečbou poradili o možnosti konzervácie spermy zmrazením (pozri časť 4.6).

#### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. TEMOSTAD 20 mg:

Pomocná látka oranžová žlt' FCF (E110) obsiahnutá v kapsulách môže vyvolať alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

V samostatnej I. fáze štúdie, podávanie TMZ s ranitidínom neovplyvnilo množstvo absorbovaného temozolomidu alebo expozíciu jeho aktívneho metabolitu monometyl-triazenoimidazol-karboxamidu (MTIC).

Podávanie TMZ s jedlom malo za následok pokles  $C_{max}$  o 33 % a pokles plochy pod krivkou (AUC) o 9 %.

Keďže nie je možné vylúčiť, že zmeny  $C_{max}$  sú klinicky významné, TEMOSTAD sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky pozorovanej v skúšaníach II. fázy, súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondasetrónu, antagonistov  $H_2$  receptorov alebo fenobarbitalu nemení klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírnsu TMZ.

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

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití u gravidných žien. V predklinických štúdiách sa potkanoch a králikoch, ktorí dostávali 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ bola dokázaná teratogenita a/alebo fetálna toxicita (pozri časť 5.3). TEMOSTAD sa nemá podávať gravidným ženám. Ak musíte zvažovať použitie v gravidite, oboznámte pacientku o možnom riziku pre plod. Ženám v plodnom veku sa má odporučiť, aby počas užívania TMZ zabránili otehotneniu účinnou antikoncepciou.

### Dojčenie

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

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby používali účinnú antikoncepciu na zabránenie gravidity, pokiaľ užívajú TMZ.

### Plodnosť u mužov

TMZ môže mať genotoxické účinky. Preto treba mužov, ktorí sa ním liečia upozorniť, aby počas 6 mesiacov po prijatí poslednej dávky nespodili dieťa a tiež ich treba informovať o možnosti konzervácie spermy zmrazením, pretože existuje možnosť ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou TMZ.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Skúsenosti z klinického skúšania

U pacientov liečených TMZ, či už použitím v kombinácii s RT alebo ako monoterapia s následnou RT pri novodiagnostikovanom multiformnom glioblastóme, alebo ako monoterapii u pacientov s rekurentným alebo progredujúcim gliómom boli veľmi často hlásené podobné nežiaduce reakcie: nauzea, vracanie, zápcha, nechutenstvo, bolesť hlavy a únava. Kŕče boli veľmi často hlásené u pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom, ktorí sa liečili monoterapiou a vyrážka bola veľmi často hlásená u pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom, ktorí sa liečili TMZ súbežne s RT aj pri monoterapii a často u pacientov s rekurentným gliómom. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola hlásená často alebo veľmi často v oboch indikáciách (tabuľky 4 a 5); frekvencia laboratórných nálezov 3. – 4. stupňa je uvedená po každej tabuľke.

Nežiaduce účinky sú v tabuľkách uvedené v rámci tried orgánových systémov a frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Tabuľka 4 uvádza nežiaduce udalosti vyskytujúce sa pri liečbe u pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom počas súbežnej fázy liečby a fázy monoterapie.

<b>Tabuľka 4. Nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytujú počas súbežnej liečby a monoterapie u pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom</b>		
<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>TMZ + súbežná RT n = 288*</b>	<b>monoterapia TMZ n = 224</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Časté:	infekcia, <i>herpes simplex</i> , infekcia rany, faryngitída, orálna kandidóza	infekcia, orálna kandidóza
Menej časté:		<i>herpes simplex</i> , herpes zoster, symptómy podobné chrípke
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
Časté:	neutropénia, trombocytopenia, lymfopénia, leukopénia	febrilná neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia
Menej časté:	febrilná neutropénia, anémia	lymfopénia, petechie
<b>Poruchy endokrinného systému</b>		
Menej časté:	Cushingoidný stav	Cushingoidný stav
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
Veľmi časté:	anorexia	anorexia
Časté	hyperglykémia, pokles hmotnosti	pokles hmotnosti
Menej časté:	hypokaliémia, zvýšenie alkalickej fosfatázy, zvýšenie hmotnosti	hyperglykémia, zvýšenie hmotnosti
<b>Psychické poruchy</b>		
Časté:	úzkosť, emočná labilita, insomnia	úzkosť, depresia, emočná labilita, insomnia
Menej časté:	agitácia, apatia, porucha správania, depresia, halucinácie	halucinácie, strata pamäti
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Veľmi časté:	bolesť hlavy	krče, bolesť hlavy
Časté:	krče, znížené vedomie, somnolencia, afázia, porucha rovnováhy, závrat, zmätenosť, zhoršená pamäť, zhoršená koncentrácia, neuropatia, parestézia, porucha reči, tras	hemiparéza, afázia, porucha rovnováhy, somnolencia, zmätenosť, závrat, zhoršená pamäť, zhoršená koncentrácia, dysfázia, neurologická porucha (NOS), neuropatia, periférna neuropatia, parestézia, porucha reči, tras
Menej časté:	status epilepticus, extrapyramidálna porucha, hemiparéza, ataxia, kognitívna porucha, dysfázia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, hypoestézia, neurologická porucha (NOS), periférna neuropatia	hemiplégia, ataxia, nezvyčajná koordinácia, nezvyčajná chôdza, hyperestézia, senzorická porucha
<b>Poruchy oka</b>		
Časté:	rozmazané videnie	výpadok v zornom poli, rozmazané videnie, diplopia
Menej časté:	hemianopia, znížená zraková ostrosť, porucha zraku, výpadok v zornom poli, bolesť oka	znížená zraková ostrosť, bolesť oka, suché oči



<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		
Časté:	porucha sluchu	porucha sluchu, tinitus
Menej časté:	otitis media, tinitus, zvýšená citlivosť sluchu, bolesť ucha	hluchota, vertigo, bolesť ucha
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		
Menej časté:	palpitácie	
<b>Poruchy ciev</b>		
Časté:	krvácenie, edém, edém nohy	krvácenie, hlboká žilová trombóza, edém nohy
Menej časté:	mozgové krvácanie, hypertenzia	pľúcna embólia, edém, periférny edém
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
Časté:	dyspnoe, kašeľ	dyspnoe, kašeľ
Menej časté:	pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, nosová kongescia	pneumónia, sínusitída, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
Veľmi časté:	zápcha, nevoľnosť, vracanie	zápcha, nevoľnosť, vracanie
Časté:	stomatitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, dysfágia	stomatitída, hnačka, dyspepsia, dysfágia, sucho v ústach
Menej časté:		abdominálna distenzia, inkontinencia stolice, gastrointestinálna porucha (NOS), gastroenteritída, hemoroidy
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Veľmi časté:	kožná vyrážka, alopecia	kožná vyrážka, alopecia
Časté:	dermatitída, suchá koža, erytém, pruritus	suchá koža, pruritus
Menej časté:	exfoliácia kože, fotosenzitívna reakcia, nezvyčajná pigmentácia	erytém, nezvyčajná pigmentácia, zvýšené potenie
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
Časté:	svalová slabosť, artralgia	svalová slabosť, artralgia, muskuloskeletálna bolesť, myalgia
Menej časté:	myopatia, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, myalgia	myopatia, bolesť chrbta
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Časté:	zvýšené močenie, inkontinencia moču	inkontinencia moču
Menej časté		dyzúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		

Menej časté:	impotencia	krvácanie z pošvy, menorágia, amenorea, vaginitída, bolesť prsníka
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Veľmi časté:	únava	únava
Časté:	alergická reakcia, horúčka, radiačné poškodenie, opuch tváre, bolesť, porucha chuti	alergická reakcia, horúčka, radiačné poškodenie, bolesť, porucha chuti
Menej časté:	asténia, sčervenenie, návaly tepla, zhoršenie stavu, zimnica, zmena farby jazyka, porucha čuchu, smäd	asténie, opuch tváre, bolesť, zhoršenie stavu, zimnica, porucha zubov
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		
Časté:	zvýšenie ALT	zvýšenie ALT
Menej časté:	Zvýšenie pečenejých enzýmov, zvýšenie gamma GT, zvýšenie AST	

\*Pacient randomizovaný do ramena so samotnou RT, dostával TMZ + RT.

#### *Laboratórne výsledky*

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

#### *Rekurentný alebo progredujúci malígný glióm*

V klinických skúšaní boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky súvisiace s liečbou gastrointestinálne poruchy, konkrétne nevoľnosť (43 %) a vracanie (36 %). Tieto reakcie dosahovali zvyčajne 1. alebo 2. stupeň (0 – 5 epizód vracania za 24 hodín) a buď spontánne ustúpili, alebo boli ľahko zvládnuté štandardnou antiemetickou liečbou. Incidencia závažnej nevoľnosti a vracania bola 4 %.

Nežiaduce účinky zaznamenané počas klinických skúšaní s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom a následne po uvedení TEMOSTADu na trh sú zhrnuté v Tabuľke 5.

<i>Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie u pacientov s rekurentným alebo progredujúcim malígnym gliómom</i>	
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Zriedkavé	oportúnne infekcie vrátane PCP
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté:	neutropénia alebo lymfopénia (3. – 4. stupeň), trombocytopenia (3. – 4. stupeň)
Menej časté:	pancytopenia, anémia (3. – 4. stupeň), leukopénia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	anorexia
Časté:	pokles hmotnosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	

Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	somnolencia, závrat, parestézia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté:	dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	vracanie, nevoľnosť, zápcha
Časté:	hnačka, bolesť brucha, dyspepsia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	kožná vyrážka, pruritus, alopecia
Veľmi zriedkavé:	multiformný erytém, erythrodermia, urtikária, exantém
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	únavu
Časté:	horúčka, asténia, zimnica, malátnosť, bolesť, zmena chuti
Veľmi zriedkavé:	alergické reakcie vrátane anafylaxie, angioedém

### Laboratórne výsledky

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

### Pohlavie

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

### Pediatrická populácia

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

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Počas expozície po uvedení lieku na trh boli identifikované ďalšie nasledovné závažné nežiaduce reakcie:

*Tabuľka 6. Súhrn udalostí hlásených pri temozolomide po uvedení lieku na trh\**

### Infekcie a nákazy\*

Menej časté	cytomegalovírusová infekcia, reaktivácia infekcie ako je cytomegalovírusová infekcia, infekcia vírusom hepatitídy B <sup>†</sup> , herpetická meningoencefalitída (vrátane prípadov so smrteľnými následkami) <sup>†</sup> , sepsa <sup>†</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi zriedkavé:	dlhotrvajúca pancytopenia, aplastická anémia <sup>†</sup>
<b>Benigne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Veľmi zriedkavé:	myelodysplastický syndróm (MDS), sekundárne malígne ochorenia vrátane myeloidnej leukémie
<b>Poruchy endokrinného systému*</b>	
Menej časté:	diabetes insipidus
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi zriedkavé:	intersticiálna pneumonitída/pneumonitída, fibróza pľúc, zlyhanie dýchania <sup>†</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Časté:	zvýšenia hladiny enzýmov pečene
Menej časté:	hyperbilirubinémia, cholestáza, hepatitída poškodenie pečene, zlyhanie pečene <sup>†</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm
Neznáme:	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

<sup>†</sup> Vrátane prípadov so smrteľným koncom

\* Frekvencie odhadnuté na základe príslušných klinických skúšaní.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

U pacientov sa klinicky hodnotili dávky 500, 750, 1 000 a 1 250 mg/m<sup>2</sup> (celková dávka na cyklus počas 5 dní). Toxicita limitujúca dávku bola hematologická a táto bola hlásená pri všetkých dávkach, ale predpokladá sa, že bude závažnejšia pri vyšších dávkach. Jeden pacient sa predávkoval užitím dávky 10 000 mg (celková dávka v jednom cykle počas 5 dní) a nežiaduce reakcie hlásené pri tomto predávkovaní boli pancytopenia, pyrexia, multiorgánové zlyhanie a smrť. Existujú záznamy o pacientoch, ktorí užívali odporúčanú dávku po dobu viac ako 5 dní liečby (až do 64 dní), pričom hlásené nežiaduce udalosti zahŕňali útlm kostnej drene s infekciou alebo bez nej, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a pretrvávali dlhšiu dobu a skončili sa smrťou. V prípade predávkovania je potrebné hematologické vyšetrenie. V prípade potreby sa majú vykonať podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká - Iné alkylačné látky, ATC kód: L01AX03

#### Mechanizmus účinku

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

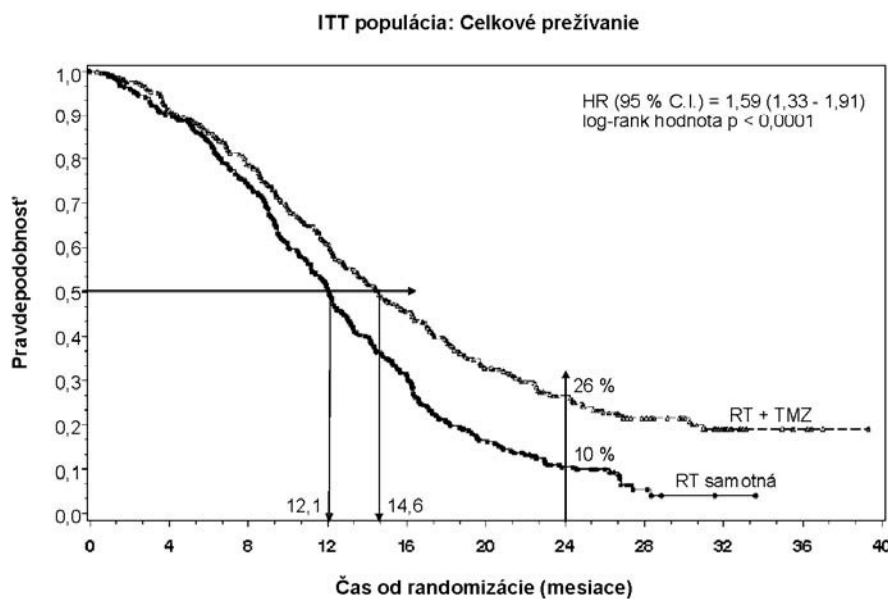
### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

Celkovo 573 pacientov bolo randomizovaných tak, aby dostávali buď TMZ + RT (n = 287), alebo samotnú RT (n = 286). Pacienti v ramene TMZ + RT súbežne dostávali TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) jedenkrát denne, začínajúc v prvý deň RT až do posledného dňa RT, počas 42 dní (s maximom 49 dní). Potom nasledovala monoterapia TMZ (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) 1. – 5. deň počas každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov a začínalo sa s ňou 4 týždne po ukončení RT. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali len RT. Počas RT a aj kombinovanej liečby TMZ sa vyžadovala profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

Pomer rizika (Hazard ratio - HR) celkového prežívania bol 1,59 (95 % CI pre HR = 1,33 – 1,91) s log-rank p < 0,0001 v prospech ramena s TMZ. Odhadovaná pravdepodobnosť prežívania 2 alebo viac rokov (26 % vs. 10 %) bola vyššia v ramene RT + TMZ. Súbežné pridanie TMZ k RT, s následnou monoterapiou TMZ, pri liečbe pacientov s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania (Overall Survival – OS) v porovnaní so samotnou RT (**Obrázok 1**).



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

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

#### Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

Údaje o klinickej účinnosti u pacientov s multiformným glioblastómom (Karnofského skóre [Karnofsky performance status – KPS] ≥ 70), progredujúcim alebo recidivujúcim po chirurgickej

terapii a RT, sú založené na dvoch klinických skúšaní s perorálnym TMZ. Jedno bolo nekomparatívne skúšanie u 138 pacientov (predtým dostávalo chemoterapiu 29 %) a druhé bolo randomizované aktívne kontrolované skúšanie TMZ vs. prokarbazínu u celkovo 225 pacientov (pred liečbou dostávalo chemoterapiu na báze nitrózourey 67 % pacientov). Primárnym cieľom oboch skúšaní bolo stanoviť prežívanie bez progresie nádoru (progression free survival – PFS), definované MRI zobrazením alebo neurologickým zhoršením. V nekomparatívnom skúšaní bolo PFS v 6. mesiaci 19 %, medián prežívania bez progresie nádoru bol 2,1 mesiaca a medián celkového prežívania 5,4 mesiaca. Časť objektívnej odpovede (Objective response rate – ORR), založená na MRI zobrazení, bola 8 %.

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

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

### Rekurentný anaplastický astrocytóm

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia

Po perorálnom podaní dospelým pacientom sa TMZ rýchlo vstrebáva a maximálne koncentrácie sa dosahujú už za 20 minút po podaní (priemerný čas medzi 0,5 a 1,5 hodinou). Po perorálnom podaní TMZ označeného <sup>14</sup>C, počas 7 dní po podaní bola priemerná exkrécia <sup>14</sup>C stolicou 0,8 %, čo ukazuje

na jeho úplnú absorpciu.

### Distribúcia

TMZ vykazuje nízku väzbu na bielkoviny (10 % až 20 %), a preto sa neočakáva jeho interakcia s látkami, ktoré sa silne viažu na bielkoviny. PET štúdie u ľudí, ako aj predklinické údaje ukazujú, že TMZ rýchlo prechádza hematoencefalickou bariérou a je prítomný v mozgovomiechovom moku. Prienik do mozgovomiechového moku bol potvrdený u jedného pacienta; meraním AUC sa zistilo, že koncentrácia TMZ v mozgovomiechovom moku dosahuje približne 30 % hladín v plazme, čo zodpovedá údajom zisteným u zvierat.

### Eliminácia

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

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

### Špeciálne populácie

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

Detskí pacienti mali vyššiu AUC ako dospelí pacienti; avšak maximálna tolerovaná dávka (MTD) bola 1 000 mg/m<sup>2</sup>/cyklus u detí aj u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## 6.1 Zoznam pomocných látok

*TEMOSTAD 20 mg:*

Obsah kapsuly:

laktóza  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
propylénglykol  
oxid titaničitý (E171)  
hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E 110)

*TEMOSTAD 100 mg:*

Obsah kapsuly:

laktóza  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
propylénglykol  
červený oxid železitý (E 172)  
žltý oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E171)

*TEMOSTAD 140 mg:*

Obsah kapsuly:

laktóza  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak



propylénglykol  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

*TEMOSTAD 180 mg:*

Obsah kapsuly:

laktóza  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
propylénglykol  
červený oxid železitý (E 172)

*TEMOSTAD 250 mg:*

Obsah kapsuly:

laktóza  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
kyselina vínna  
kyselina stearová

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
čierny oxid železitý (E 172)  
propylénglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše z jantárového skla s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom bezpečným pre deti vybavené indukčným polyetylénovým tesnením obsahujúce 5 alebo 20 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Tehotné zdravotnícke pracovníčky nesmú narábať s týmto liekom.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

TEMOSTAD 20 mg: 44/0225/10-S  
TEMOSTAD 100 mg: 44/0226/10-S  
TEMOSTAD 140 mg: 44/0227/10-S  
TEMOSTAD 180 mg: 44/0228/10-S  
TEMOSTAD 250 mg: 44/0229/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

September 2022