SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde

Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde

Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde

Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde

Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde

Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde

INN: temozolomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 132,8 mg laktoze, bezvodne.

Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 20 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 182,2 mg laktoze, bezvodne.

Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 100 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 175,7 mg laktoze, bezvodne.

Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 140 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 246,0 mg laktoze, bezvodne.

Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 180 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 316,3 mg laktoze, bezvodne.

Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 154,3 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.3 sa neprovidnom svetlozelenom kapom i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "5mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.2 sa neprovidnom jarkožutom kapom i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "20mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.1 sa neprovidnom kapom boje mesa i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "100mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.0 sa providnom svetloplavom kapom i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "140mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.0 sa neprovidnom narandžastom kapom i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "180mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine No.0 sa neprovidnom belom kapom i neprovidnim telom bele boje, sa utisnutim natpisom "250mg". Kapsule su punjene belim do svetloružičastim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Temozolomid Devatis je indikovan za lečenje:
- odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom istovremeno sa radioterapijom (RT), a nakon toga kao monoterapija.
- dece uzrasta preko tri godine, adolescenata i odraslih pacijenata sa malignim gliomom, kao što je multiformni glioblastom ili anaplastični astrocitom, koji je recidivirao ili napreduje nakon standardne terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Temozolomid Devatis mogu da propisuju samo lekari sa iskustvom u onkološkoj terapiji tumora mozga.

Može da se primenjuje i terapija antiemeticima (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Odrasli pacijenti sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom

Temozolomid se primenjuje u kombinaciji sa fokalnom radioterapijom (faza istovremene terapije), nakon čega sledi najviše 6 ciklusa monoterapije temozolomidom (faza monoterapije).

Faza istovremene terapije

Temozolomid se primenjuje oralno u dozi od 75 mg/m^2 na dan tokom 42 dana uz istovremenu fokalnu radioterapiju (60 Gy primenjenih u 30 frakcija). Ne preporučuje se smanjenje doze leka, ali se odluka o odlaganju ili prekidu primene temozolomida donosi svake nedelje prema kriterijumima hematološke i nehematološke toksičnosti. Primena temozolomida može da se nastavi tokom faze istovremene terapije u trajanju od 42 dana (do najviše 49 dana), ako su zadovoljeni svi sledeći uslovi:
- apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥1,5 x 10^9/L
- broj trombocita ≥ 100 x 10^9/L
- nehematološka toksičnost prema opštim kriterijumima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC) ≤

stepen 1 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja).

Kompletna krvna slika mora se kontrolisati svake nedelje tokom trajanja terapije. Primena temozolomida treba da se privremeno ili trajno prekine tokom faze istovremene terapije, a prema kriterijumima hematološke i nehematološke toksičnosti, kako je to navedeno u Tabeli 1.

Tabela 1. Privremeni ili trajni prekid primene temozolomida tokom faze istovremene terapije radioterapijom i temozolomidom

Toksičnost	Privremeni prekid primene temozolomida[a]	Trajni prekid primene temozolomida
Apsolutni broj neutrofila	≥0,5 i <1,5 × 10^9/L	<0,5 × 10^9/L
Broj trombocita	≥10 i <100 × 10^9/L	<10 × 10^9/L
Nehematološka toksičnost prema CTC (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja)	stepen 2 prema CTC	stepen 3 ili 4 prema CTC

a: Istovremeno lečenje temozolomidom može se nastaviti kada su zadovoljeni svi sledeći uslovi: apsolutni broj neutrofila ≥1,5 × 10^9/L, broj trombocita ≥100 × 10^9/L, nehematološka toksičnost prema CTC ≤ stepen 1 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja).

Faza monoterapije

Četiri nedelje nakon završetka faze istovremene terapije temozolomidom i RT, temozolomid se primenjuje kao monoterapija tokom najviše 6 ciklusa. U prvom ciklusu monoterapije doza je 150 mg/m^2 jednom dnevno tokom pet dana, nakon čega slede 23 dana bez terapije. Na početku drugog ciklusa, doza se povećava na 200 mg/m^2 pod uslovom da je nehematološka toksičnost prema opštim kriterijumima toksičnosti za prvi ciklus bila ≤ stepen 2 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja), apsolutni broj neutrofila ≥1,5 × 10^9/L, a broj trombocita ≥100 × 10^9/L. Ako doza nije povećana u drugom ciklusu, u sledećim ciklusima je ne treba ni povećavati. Jednom povećana, doza ostaje na nivou od 200 mg/m^2 dnevno tokom prvih 5 dana svakog sledećeg ciklusa, osim u slučaju pojave toksičnih efekata. Smanjenje doze i prekid primene leka tokom faze monoterapije treba sprovesti prema uputstvima u Tabelama 2 i 3.

Kontrolu kompletne krvne slike treba sprovesti 22. dana lečenja (21 dan nakon davanja prve doze temozolomida). Dozu leka treba smanjiti ili prekinuti primenu leka, prema uputstvima u Tabeli 3.

Tabela 2. Doza temozolomida tokom faze monoterapije

Nivo doze	Doza temozolomida (mg/m^2/dan)	Napomene
-1	100	Smanjenje doze zbog prethodne toksičnosti.
0	150	Doza tokom prvog ciklusa.
1	200	Doza tokom drugog do šestog ciklusa, ako nema toksičnih efekata.

Tabela 3. Smanjenje doze temozolomida ili prekid primene leka tokom faze monoterapije

Toksičnost	Smanjenje doze temozolomida za 1 nivo doze[a]	Prekid primene temozolomida
Apsolutni broj neutrofila	<1,0 x 10^9/L	Videti napomenu pod b.
Broj trombocita	<50 x 10^9/L	Videti napomenu pod b.
Nehematološka toksičnost prema CTC (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje)	Stepen 3 prema CTC	Stepen 4[b] prema CTC

a: Nivoi doza temozolomida navedeni su u Tabeli 2.

b: Primena temozolomida mora se prekinuti:
- ako nivo doze od -1 (100 mg/m^2) i dalje produkuje neprihvatljive toksične efekte
- ako se nakon smanjenja doze ponovi stepen 3 nehematološke toksičnosti (osim za alopeciju, mučninu i povraćanje).

Odrasli pacijenti i pedijatrijski pacijenti uzrasta od 3 godine ili stariji sa rekurentnim ili progresivnim malignim gliomom:

Ciklus lečenja obuhvata 28 dana. Kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni hemioterapijom, temozolomid se primenjuje oralno u dozi od 200 mg/m^2 jednom dnevno tokom prvih 5 dana, nakon čega slede 23 dana prekida lečenja (ukupno 28 dana). Kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni hemioterapijom, početna doza iznosi 150 mg/m^2 jednom dnevno, a u drugom ciklusu doza se poveća na 200 mg/m^2 jednom dnevno tokom 5 dana pod uslovom da nema znakova hematološke toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Kod pacijenata uzrasta od 3 godine ili starijih, temozolomid može da se primenjuje samo za lečenje rekurentnog ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u vezi sa primenom leka kod dece ovog uzrasta je veoma ograničeno (videti odeljke 4.4 i 5.1). Bezbednost i efikasnost primene temozolomida kod dece mlađe od 3 godine nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Farmakokinetika temozolomida kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre i kod onih sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre bila je slična. Nema dostupnih podataka o primeni temozolomida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Klasa C po *Child*-u) ili sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu farmakokinetičkih osobina temozolomida, malo je verovatno da će biti potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili oštećenjem funkcije bubrega bilo kog stepena. Međutim, potreban je oprez kada se temozolomid primenjuje kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti

Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza kod pacijenata uzrasta od 19 do 78 godina, životna dob ne utiče na klirens temozolomida. Međutim, izgleda da kod starijih pacijenata (> 70 godina starosti) postoji povećani rizik za pojavu neutropenije i trombocitopenije (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Temozolomid Devatis, kapsule, tvrde treba uzimati natašte (na prazan želudac).

Kapsule moraju da se progutaju cele, sa dovoljnom količinom vode (čaša vode) i ne smeju se otvarati niti žvakati.

Ako dođe do povraćanja nakon uzimanja leka, drugu dozu leka ne treba uzeti istog dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na dakarbazin (DTIC).

Teška mijelosupresija (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oportunističke infekcije i reaktivacija infekcija

Oportunističke infekcije (poput pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktivacija infekcija (poput HBV i CMV) primećene su tokom terapije temozolomidom (videti odeljak 4.8).

Herpesni meningoencefalitis

U slučajevima nakon stavljanja leka u promet, herpesni meningoencefalitis (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) zabeležen je kod pacijenata koji primaju temozolomid u kombinaciji sa radioterapijom, uključujući slučajeve istovremene primene steroida.

Pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*

U pilot ispitivanju produženog lečenja prema programu od 42 dana, kod pacijenata koji su istovremeno primali terapiju temozolomid i RT, identifikovan je poseban rizik od razvoja pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Stoga je potrebno primeniti profilaksu protiv PCP kod svih pacijenata koji su na istovremenoj terapiji temozolomidom i RT prema programu od 42 dana (do najviše 49 dana), bez obzira na broj limfocita. Ako dođe do razvoja limfopenije, pacijenti moraju da nastave da primaju profilaksu sve do oporavka od limfopenije do stepena ≤1.

Moguća je veća incidenca PCP kada se temozolomid primenjuje u produženom režimu terapije. Međutim, sve pacijente koji primaju temozolomid, a posebno one koji primaju i steroide, treba pažljivo pratiti radi uočavanja razvoja PCP, bez obzira na režim primene leka. Prijavljeni su slučajevi respiratorne insuficijencije sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su primali temozolomid, naročito u kombinaciji sa deksametazonom ili drugim steroidima.

HBV

Prijavljen je hepatitis usled reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), koji je u nekim slučajevima imao smrtni ishod. Pre započinjanja terapije kod pacijenata koji su seropozitivni na hepatitis B (uključujući i one sa aktivnom bolešću) potrebno je konsultovati specijalistu za bolesti jetre. Tokom terapije pacijente je potrebno pratiti i lečiti na odgovarajući način.

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući insuficijenciju jetre sa smrtnim ishodom, prijavljeno je kod pacijenata na terapiji temozolomidom (videti odeljak 4.8). Pre početka terapije potrebno je obaviti početne testove funkcije jetre. U slučaju njihovog odstupanja od uobičajenih vrednosti, lekari treba da procene odnos korist/rizik pre započinjanja terapije temozolomidom uključujući i mogućnost nastanka insuficijencije jetre sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata na programu lečenja od 42 dana, ispitivanja funkcije jetre treba ponoviti na sredini tog ciklusa. Testove funkcije jetre treba proveriti nakon svakog terapijskog ciklusa kod svih pacijenata. Kod pacijenata sa značajnim odstupanjima vrednosti funkcije jetre od uobičajenih, lekari treba da procene odnos korist/rizik kontinuirane terapije. Toksičnost jetre može se javiti nekoliko nedelja ili više nakon poslednje primene temozolomida.

Maligniteti

Takođe su veoma retko prijavljeni slučajevi mijelodisplastičnog sindroma i sekundarnih maligniteta, uključujući mijeloidnu leukemiju (videti odeljak 4.8).

Primena antiemetika

Mučnina i povraćanje su veoma često povezani sa primenom temozolomida .
Antiemetici mogu da se primenjuju pre ili nakon uzimanja temozolomida.

Odrasli pacijenti sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom

Preporučuje se antiemetička profilaksa pre primene početne doze u fazi istovremene terapije, a obavezno se preporučuje antiemetička profilaksa u fazi monoterapije.

Pacijenti sa rekurentnim ili progresivnim malignim gliomom

Terapija antiemetikom može da bude potrebna kod pacijenata koji su imali izraženo povraćanje (stepen 3 ili 4) tokom prethodnih ciklusa lečenja.

Laboratorijski parametri

Kod pacijenata na terapiji temozolomidom može da dođe do pojave mijelosupresije, uključujući produženu pancitopeniju, a što može da dovede do razvoja aplastične anemije koja, u nekim slučajevima, može da ima smrtni ishod. U nekim slučajevima, procena je otežana zbog istovremenog uzimanja drugih lekova koji su povezani sa razvojem aplastične anemije uključujući karbamazepin, fenitoin i sulfametoksazol/trimetoprim. Pre primene leka, sledeći laboratorijski kriterijumi moraju biti zadovoljeni: ABN $\geq 1,5 \times 10^9$/L i broj trombocita $\geq 100 \times 10^9$/L. Kompletna krvna slika treba da se proveri 22. dana terapije (21 dan nakon davanja prve doze) ili u roku od 48 sati od tog dana, a zatim jednom nedeljno sve dok je ABN $> 1,5 \times 10^9$/L i broj trombocita $> 100 \times 10^9$/L. Ako ABN padne na $< 1,0 \times 10^9$/L ili broj trombocita bude $< 50 \times 10^9$/L tokom bilo kog ciklusa, u sledećem ciklusu mora se primeniti doza manja za jedan nivo (videti odeljak 4.2). Nivoi doza su 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 i 200 mg/m^2. Najmanja preporučena doza iznosi 100 mg/m^2.

Pedijatrijska populacija

Nema kliničkog iskustva u vezi sa primenom temozolomida kod dece mlađe od 3 godine. Iskustva sa starijom decom i adolescentima su veoma ograničena (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Stariji pacijenti (> 70 godina)

Izgleda da stariji pacijenti imaju povećani rizik od razvoja neutropenije i trombocitopenije u poređenju s mlađim pacijentima. Stoga se temozolomid mora davati uz povećan oprez ako se primenjuje kod starijih pacijenata.

Pacijenti ženskog pola

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivne mere kontracepcije da bi izbegle trudnoću tokom terapije temozolomidom i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije.

Pacijenti muškog pola

Muškarcima na terapiji temozolomidom treba savetovati da, najmanje 3 meseca nakon primanja poslednje doze leka, ne pokušavaju začeće deteta i da potraže savet lekara radi kriokonzervacije sperme pre početka lečenja (videti odeljak 4.6).

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U jednoj zasebnoj studiji faze I, istovremena primena temozolomida i ranitidina nije dovela do promena u stepenu resorpcije temozolomida niti promene izloženosti njegovom aktivnom metabolitu monometil triazenoimidazol karboksamidu (MTIC).

Primena temozolomida sa hranom dovela je do smanjenja maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) za 33%

i smanjenja vrednosti površine ispod krive (PIK) za 9%.
S obzirom da se ne može isključiti činjenica da je promena C_{max} klinički značajna, lek Temozolomid Devatis treba uzimati bez hrane.

Na osnovu analize populacione farmakokinetike utvrđene u kliničkim ispitivanjima faze II, istovremena primena sa deksametazonom, prohlorperazinom, fenitoinom, karbamazepinom, ondansetronom, antagonistima H_2 receptora ili fenobarbitalom nije dovela do promene klirensa temozolomida. Istovremena primena sa valproinskom kiselinom bila je povezana sa malim, ali statistički značajnim smanjenjem klirensa temozolomida.

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se odredio efekat temozolomida na metabolizam ili eliminaciju drugih lekova. Međutim, s obzirom da se temozolomid ne metaboliše u jetri i da se slabo vezuje za proteine plazme, malo je verovatno da bi uticao na farmakokinetiku drugih istovremeno primenjenih lekova (videti odeljak 5.2).

Upotreba temozolomida u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lekovima može da poveća verovatnoću od pojave mijelosupresije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni kod trudnica. U pretkliničkim istraživanjima na pacovima i kunićima koji su primali temozolomid u dozi od 150 mg/m^2 pokazalo se da lek ispoljava teratogene efekte i/ili da je toksičan za plod (videti odeljak 5.3). Temozolomid ne treba primenjivati kod trudnica. Ako mora da se razmotri primena ovog leka tokom trudnoće, pacijentkinja se mora upoznati sa potencijalnim rizicima za plod.

Dojenje

Nije poznato da li se temozolomid izlučuje u majčino mleko. Stoga, dojenje mora da se prekine tokom lečenja temozolomidom.

Žene u reproduktivnom periodu

Potrebno je da žene u reproduktivnom periodu koriste efektivne mere kontracepcije da bi izbegle trudnoću tokom terapije temozolomidom i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije.

Plodnost kod muškaraca

Temozolomid može da ispolji genotoksične efekte. Stoga, muškarci koji se leče temozolomidom treba da koriste efektivne mere kontracepcije i treba ih savetovati i da najmanje 3 meseca nakon primanja poslednje doze leka, ne pokušavaju začeće deteta i da potraže savet lekara radi kriokonzervacije sperme pre početka lečenja zbog toga što terapija temozolomidom može da dovede do ireverzibilne neplodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Temozolomid ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog mogućnosti pojave zamora i somnolencije (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Iskustva iz kliničkih ispitivanja

Kod pacijenata lečenih temozolomidom u toku kliničkih studija, najčešće neželjene reakcije su bile mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja, zamor, konvulzije i osip. Većina hematoloških neželjenih reakcija je prijavljena često; učestalost laboratorijskih nalaza stepena 3-4 je navedena nakon Tabele 4.
Kod pacijenata sa rekurentnim ili progresivnim gliomom, mučnina (43%) i povraćanje (36%) su bili obično stepena 1 ili 2 (0-5 epizoda povraćanja u toku 24 sata) i prestajali su spontano ili su se lako kontrolisali standardnom terapijom antiemeticima. Učestalost teške mučnine i povraćanja je bila 4%.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije uočene u toku kliničkih ispitivanja i prijavljene u nakon stavljanja temozolomida u promet navedene su u Tabeli 4. Ove reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti. Za definisanje učestalosti koristi se sledeća konvencija: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do 1<1000); veoma retko (<1/10000); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 4. Neželjene reakcije kod pacijenata lečenih temozolomidom	
Infekcije i infestacije	
Često:	infekcije, herpes zoster, faringitis[a], oralna kandidijaza
Povremeno:	oportunističke infekcije (uključujući *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju), sepsa[†], herpesni meningoencefalitis[†], infekcija citomegalovirusom, reaktivacija citomegalovirusa, hepatitis B virus[†], *herpes simplex*, reaktivacija infekcije, infekcija rane, gastroenteritis[b]
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene	
Povremeno:	mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarni maligniteti, uključujući mijeloidnu leukemiju
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često:	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anaemija
Povremeno:	dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija[†], pancitopenija, petehije
Poremećaji imunskog sistema	
Često:	alergijska reakcija
Povremeno:	anafilaksa
Endokrini poremećaji	
Često:	poremećaj sličan Kušingovom sindromu[c]
Povremeno:	*diabetes insipidus*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često:	anoreksija
Često:	hiperglikemija
Povremeno:	hipokalemija, povećanje vrednosti alkalne fosfataze
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	agitacija, amnezija, depresija, anksioznost, konfuzija, nesanica
Povremeno:	poremećaji ponašanja, emocionalna nestabilnost, halucinacije, apatija

Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	konvulzije, hemipareza, afazija/disfazija, glavobolja
Često:	ataksija, poremećaj ravnoteže, poremećaj kognitivnih funkcija, poremećaj koncentracije, smanjenje svesti, vrtoglavica, hipoestezija, poremećaj pamćenja, neurološki poremećaj, neuropatija[d], paraestezija, somnolencija, poremećaj govora, poremećaj čula ukusa, tremor
Povremeno:	*status epilepticus* (epileptični status), hemiplegija, ekstrapiramidalni sindrom, parosmija, poremećaj hoda, hiperestezija, senzorni poremećaji, poremećaji koordinacije
Poremećaji oka	
Često:	hemianopija, zamućen vid, poremećaj vida[e], defekt vidnog polja, diplopija, bol u oku
Povremeno:	smanjena oštrina vida, suve oči
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	gluvoća[f], vertigo, tinitus, bol u uhu[g]
Povremeno:	oštećenje sluha, hiperakuzija, zapaljenje srednjeg uha
Kardiološki poremećaji	
Povremeno:	palpitacije
Vaskularni poremećaji	
Često:	krvarenje, plućna embolija, tromboza dubokih vena, hipertenzija
Povremeno:	cerebralno krvarenje, naleti crvenila, naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	pneumonija, dispnea, sinuzitis, bronhitis, kašalj, infekcija gornjih disajnih puteva
Povremeno:	zastoj disanja[†], intersticijski pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, nazalna kongestija
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	stomatitis, abdominalni bol[h], dispepsija, disfagija
Povremeno:	distenzija abdomena, fekalna inkontinencija, gastrointestinalni poremećaj, hemoroidi, suva usta
Hepatobilijarni poremećaji	
Povremeno:	insuficijencija jetre[†], oštećenje jetre, hepatitis, holestaza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često:	osip, alopecija
Često:	eritem, suva koža, pruritus
Povremeno:	toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, angioedem, multiformni eritrem, eritrodermija, eksfolijacija kože, fotosenzitivna reakcija, urtikarija, egzantem, dermatitis, pojačano znojenje, poremećaj pigmentacije
Nepoznata učestalost:	reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često:	miopatija, slabost mišića, artralgija, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često:	učestalo mokrenje, urinarna inkontinencija
Povremeno:	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno:	vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama, impotencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	zamor
Često:	groznica, simptomi slični gripu, astenija, slabost, bol, edem, periferni edem[i]
Povremeno:	pogoršanje stanja, drhtavica, edem lica, promena boje jezika, žeđ, promene na zubima
Ispitivanja	
Često:	povećane vrednosti enzima jetre[j], smanjena telesna masa, povećana telesna masa
Povremeno:	povećane vrednosti gama-glutamiltransferaze
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	radijacijska oštećenja[k]

[a] Uključujući faringitis, nazofaringealni faringitis, streptokokalni faringitis
[b] Uključujući gastroenteritis, virusni gastroenteritis
[c] Uključujući poremećaj sličan Kušingovom sindromu, Kušingov sindrom
[d] Uključujući neuropatiju, perifernu neuropatiju, polineuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motornu neuropatiju
[e] Uključujući poremećaj vida, poremećaj oka
[f] Uključujući gluvoću, bilateralnu gluvoću, neurosenzornu gluvoću, unilateralnu gluvoću
[g] Uključujući bol u uhu, neprijatan osećaj u uhu
[h] Uključujući abdominalni bol, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, neprijatnost u abdomenu
[i] Uključujući periferni edem, periferno oticanje
[j] Uključujući povećane vrednosti parametara funkcije jetre, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti enzima jetre
[k] Uključujući radijacijska oštećenja, radijacijska oštećenja kože
[†] Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

Novodijagnostikovani multiformni glioblastom

Laboratorijski nalazi

Uočena je mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija), što je poznati dozno ograničavajući toksični efekat koji ograničava jačinu doze većine citotoksičnih lekova, uključujući temozolomid. Istovremeni laboratorijski poremećaji i neželjeni događaji u obe faze – istovremene terapije i monoterapije, kod 8% pacijenata ispoljili su se kao poremećaji neutrofila stepena 3 ili 4, uključujući neutropeniju. Poremećaji broja trombocita stepena 3 ili 4, uključujući trombocitopenične događaje, primećeni su kod 14% pacijenata koji su primali temozolomid.

Rekurentni ili progresivni maligni gliom

Laboratorijski nalazi

Trombocitopenija i neutropenija stepena 3 ili 4 uočene su kod 19%, odnosno 17% pacijenata lečenih zbog malignog glioma. Ovo je dovelo do hospitalizacije i/ili prekida primene temozolomida kod 8%, odnosno 4% pacijenata. Mijelosupresija se mogla predvideti (obično u toku prvih nekoliko ciklusa lečenja, sa najmanjom zabeleženom vrednošću između 21. i 28. dana), a oporavak je bio brz, obično u roku od 1-2 nedelje. Nije bilo dokaza o kumulativnoj mijelosupresiji. Prisustvo trombocitopenije može da poveća rizik za krvarenje, a

prisustvo neutropenije i leukopenije može da poveća rizik za razvoj infekcije.

Pol

U jednoj populacionoj farmakokinetičkoj analizi iskustava iz kliničkih ispitivanja, na raspolaganju su bili podaci o nadiru neutrofila za 101 ispitanika ženskog pola i 169 ispitanika muškog pola, a podaci o nadiru trombocita za 110 ispitanika ženskog pola i 174 ispitanika muškog pola. Kod žena, u odnosu na muškarce, u prvom ciklusu terapije, uočena je veća stopa neutropenije stepena 4 (ABN < 0,5 x 10^9/L) – 12% u odnosu na 5%, kao i trombocitopenije (< 20 x 10^9/L) – 9% u odnosu na 3%. Prema podacima od 400 ispitanika sa rekurentnim gliomom, neutropenija stepena 4 uočena je kod 8% ispitanika ženskog pola u odnosu na 4% ispitanika muškog pola, a trombocitopenija stepena 4 kod 8% žena u odnosu na 3% ispitanika muškog pola, u prvom ciklusu terapije. U jednoj studiji na 288 ispitanika sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom, neutropenija stepena 4 zabeležena je kod 3% ispitanika ženskog pola u odnosu na 0% ispitanika muškog pola, a trombocitopenija stepena 4 kod 1% žena u odnosu na 0% muškaraca, u prvom ciklusu terapije.

Pedijatrijska populacija

Oralno primenjen temozolomid je ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 18 godina) sa rekurentnim gliomom moždanog stabla ili sa rekurentnim astrocitomom visokog stepena, a lek je primenjivan svakog dana tokom 5 dana na svakih 28 dana. Iako su podaci ograničeni, očekuje se da je podnošljivost leka kod dece ista kao i kod odraslih pacijenata. Bezbednost primene temozolomida kod dece uzrasta do 3 godine nije ustanovljena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod pacijenata su klinički procenjivane doze od 500, 750, 1000 i 1250 mg/m^2 (ukupna doza po ciklusu tokom 5 dana). Toksičnost koja je ograničavala dozu je bila hematološke prirode i bila je prijavljivana kod svake doze, ali je očekivano da će biti jače izražena pri većim dozama. Kod jednog pacijenta koji je uzeo preveliku dozu od 10000 mg (ukupna doza jednog ciklusa tokom 5 dana) prijavljene su sledeće neželjene reakcije: pancitopenija, pireksija, insuficijencija većeg broja organa i smrt. Kod pacijenata koji su uzimali preporučenu dozu duže od 5 dana lečenja (do 64 dana) prijavljeni neželjeni događaji uključivali su supresiju koštane srži, sa infekcijom ili bez nje, koja je u nekim slučajevima bila teška i produžena i rezultirala smrtnim ishodom. U slučaju predoziranja, potrebno je izvršiti hematološku procenu. Po potrebi uvode se suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, ostali alkilirajući antineoplastici

ATC šifra: L01AX03

Mehanizam dejstva

Temozolomid je triazen, koji pri fiziološkom pH, podleže brzoj hemijskoj konverziji u aktivno jedinjenje monometil-triazenoimidazol-karboksamid (engl. *monomethyl triazenoimidazole carboxamide,* MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC primarno odgovorna alkilacija guanina na položaju O^6, uz dodatnu alkilaciju na položaju N^7. Smatra se da citotoksične lezije koje se naknadno razvijaju nastaju usled poremećaja mehanizma reparacije metil grupe.

Klinička efikasnost i bezbednost

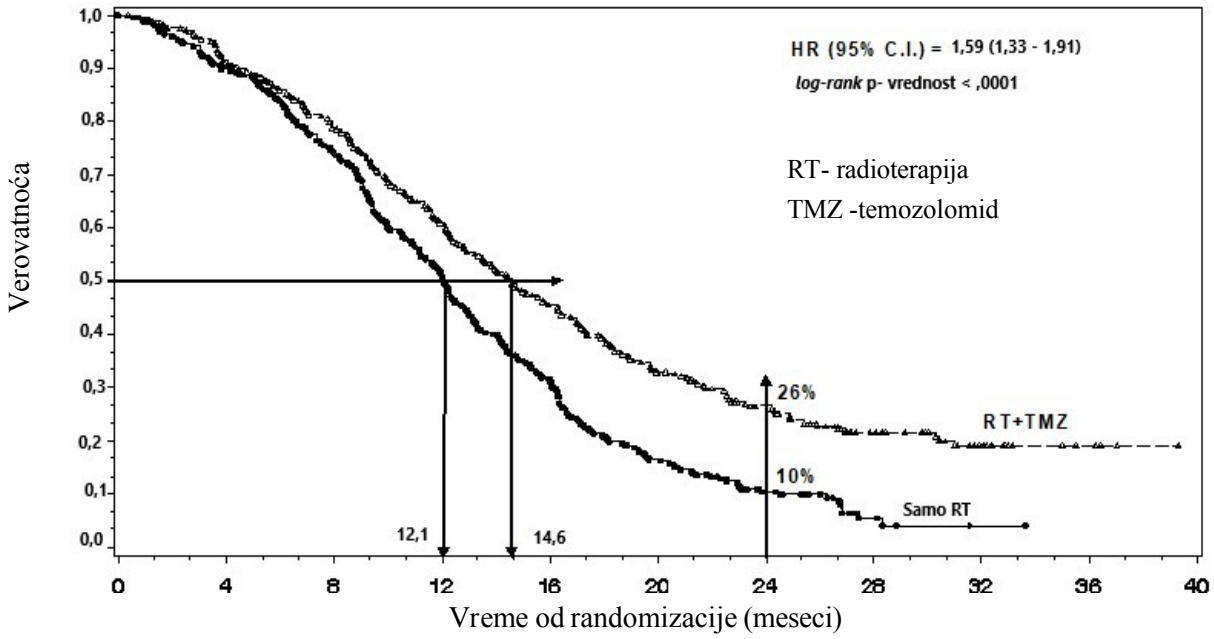
Novodijagnostikovani multiformni glioblastom

Randomizovano je ukupno 573 pacijenata u dve grupe, jednu koja je primila temozolomid i RT (n=287) i drugu koja je primala samo RT (n=286). Pacijenti u grupi koji su primali temozolomid i RT istovremeno su primali temozolomid (75 mg/m^2) jednom dnevno, od prvog do poslednjeg dana radioterapije, tokom 42 dana (najviše 49 dana). Nakon toga, sledila je monoterapija temozolomidom (150-200 mg/m^2) od prvog do petog dana svakog ciklusa od 28 dana u najviše 6 ciklusa, počevši od 4. nedelje nakon završetka RT. Pacijenti u kontrolnoj grupi primali su samo RT. Profilaksa protiv pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PCP) bila je potrebna tokom radioterapije i kombinovanog lečenja temozolomidom.

Temozolomid je primenjivan kao "*salvage*" terapija (terapija za brzo ublažavanje simptoma) tokom faze praćenja kod 161 od 282 (57%) pacijenata u grupi u kojoj je primenljivana samo RT i kod 62 od 277 (22%) pacijenata u grupi u kojoj su primenjivani i temozolomid i radioterapija.

Hazard ratio, HR za ukupno preživljavanje iznosio je 1,59 (95% CI za HR = 1,33-1,91), uz *log-rank* od p<0,0001 u korist grupe koja je primala temozolomid. Procenjena verovatnoća preživljavanja od 2 godine ili duže (26% u odnosu na 10%) bila je veća u grupi koja je primala RT i temozolomid. Istovremena primena temozolomida sa RT, pa nakon toga monoterapija temozolomidom, u lečenju pacijenata sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom pokazala je statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival,* OS) u poređenju sa primenom samo radioterapije (slika 1).

ITT (engl. *intent-to-treat*) *populacija* (populacija kojoj je namenjeno lečenje): ukupno preživljavanje



Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (ITT populacija)

Rezultati ispitivanja nisu bili ujednačeni u podgupi pacijenata sa lošim funkcionalnim statusom (SZO PS=2, n=70), gde su ukupno preživljavanje i vreme do progresije bolesti bili slični u obe grupe. Međutim, čini se da u ovoj grupi pacijenata nije bilo neprihvatljivih rizika.

Rekurentni ili progresivni maligni gliom

Podaci o kliničkoj efikasnosti ovog leka kod pacijenata sa progresivnim ili rekurentnim multiformnim glioblastomom (status po Karnofskom *[*engl. *Karnofsky performance status,* KPS*]* ≥70 bodova) nakon operacije i radioterapije, zasnivaju se na dva klinička ispitivanja sa oralno primenjenim temozolomidom. Prvo, nekomparativno ispitivanje sprovedeno je kod 138 pacijenata (29% je prethodno primalo hemioterapiju), a drugo je bilo randomizovano ispitivanje sa aktivnom kontrolom, temozolomida u odnosu na prokarbazin, a sprovedeno je kod ukupno 225 pacijenata (67% je prethodno primalo hemioterapiju koja se bazirala na nitrozoureji). U oba ispitivanja, primarni parametar praćenja ishoda terapije bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival,* PFS) definisano prema nalazu magnetne rezonance (MRI) ili neurološkom pogoršanju. U nekomparativnom ispitivanju, PFS nakon 6 meseci iznosio je 19%, medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 2,1 mesec, a medijana ukupnog preživljavanja 5,4 meseca.
Objektivna stopa odgovora na terapiju (engl. *objective response rate,* ORR) na osnovu MR nalaza iznosila je 8%.

U randomizovanom ispitivanju sa aktivnom kontrolom, PFS nakon 6 meseci bio je značajno veći u grupi koja je primala temozolomid nego u grupi koja je primala prokarbazin (21% u odnosu na 8%; *chi-square* p=0,008), uz medijanu PFS od 2,89 meseci, odnosno 1,88 meseci (*log rank* p=0,0063). Medijana preživljavanja iznosila je 7,34 meseca za grupu koja je primala temozolomid i 5,66 meseci za grupu koja je primala prokarbazin (*log rank* p=0,33). Nakon 6 meseci, udeo pacijenata koji su preživeli bio je značajno veći u grupi koja je primala temozolomid (60%) nego u grupi pacijenata koji su primali prokarbazin (44%) (*chi-square* p=0,019). Kod pacijenata koji su prethodno primali hemioterapiju, korist od primene leka pokazana je kod pacijenata koji su imali KPS ≥ 80.

Podaci o vremenu do pogoršanja neurološkog statusa bili su bolji kod pacijenata koji su primali temozolomid nego kod onih koji su uzimali prokarbazin, isto kao i vreme do pogoršanja statusa po Karnofskom (smanjenje KPS na <70 bodova ili smanjenje za najmanje 30 bodova). Medijana vremena do progresije bolesti prema ovim parametrima praćenja ishoda bila je u rasponu od 0,7 do 2,1 meseca duže u grupi koja je primala temozolomid nego u grupi koja je primala prokarbazin (*log rank* p = <0,01 do 0,03).

Rekurentni anaplastični astrocitom

U multicentričnom, prospektivnom kliničkom ispitivanju faze II u kojem se procenjivala bezbednost i efikasnost oralno primenjenog temozolomida u lečenju pacijenata sa prvim relapsom anaplastičkog astrocitoma, preživljavanje bez progresije bolesti, nakon 6 meseci iznosilo je 46%. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti, iznosila je 5,4 meseca. Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 14,6 meseci. Stopa odgovora na lečenje iznosila je, prema proceni glavnog procenitelja, 35% (13 sa potpunim odgovorom [engl. *complete response,* CR] i 43 sa delimičnim odgovorom [engl. *partial response,* PR]) populacije kojoj je bilo namenjeno lečenje (engl. *intent-to-treat,* ITT), n = 162. Kod 43 pacijenta prijavljena je bolest koja je bila stabilna. Šestomesečno preživljavanje bez znakova bolesti za ITT populaciju iznosilo je 44%, uz medijanu preživljavanja bez znakova bolesti od 4,6 meseci, što je slično rezultatima za preživljavanje bez progresije bolesti. U populaciji koja je zadovoljavala histološke kriterijume, ispitivanje efikasnosti leka dalo je slične rezultate. Postizanje radiološki objektivnog odgovora ili održavanje statusa bez progresije bolesti, pokazalo je jaku povezanost sa održavanjem ili poboljšanjem kvaliteta života.

Pedijatrijska populacija

Temozolomid primenjen oralno ispitivan je kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 18 godina) sa rekurentnim gliomom moždanog stabla ili sa rekurentnim astrocitomom visokog stepena maligniteta, prema režimu doziranja svakog dana tokom 5 dana na svakih 28 dana. Podnošljivost temozolomida kod dece je slična kao i kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Temozolomid se spontano hidrolizuje pri fiziološkom pH prvenstveno u aktivno jedinjenje, 3-metil-(triazen-

1-il) imidazol- 4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizuje u 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), poznati intermedijer u biosintezi purina i nukleinskih kiselina, kao i u metilhidrazin za koji se smatra da je aktivno alkilirajuće sredstvo. Smatra se da citotoksičnost MTIC-a prvenstveno posledica alkilovanja DNK, uglavnom na položajima O^6 i N^7 guanina.
U odnosu na PIK temozolomida, izloženost MTIC-u i AIC-u iznose ~2,4%, odnosno 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ za MTIC i temozolomida bilo je slično, 1,8 sati.

Resorpcija
Nakon oralne primene kod odraslih pacijenata, temozolomid se brzo resorbuje i postiže najveću koncentraciju već 20 minuta nakon primene (srednje vreme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon oralne primene temozolomida označenog radioizotopom ^{14}C, srednja vrednost eliminacije radioizotopa ^{14}C putem fecesa tokom 7 dana od primene doze iznosila je 0,8%, što ukazuje na potpunu resorpciju.

Distribucija

Temozolomid se slabo vezuje za proteine plazme (10% do 20%), pa se stoga ne očekuje da uđe u interakcije sa agensima koji imaju veliki afinitet vezivanja za proteine.

Ispitivanja kod ljudi primenom PET i pretklinički podaci ukazuju na to da temozolomid brzo prelazi hemato-encefalnu barijeru i da je prisutan u cerebrospinalnoj tečnosti (engl. *cerebrospinal fluid,* CSF). CSF penetracija bila je potvrđena kod jednog pacijenta; izloženost u CSF računata na bazi PIK temozolomida, iznosila je približno 30% vrednosti koncentracije u plazmi, što je u skladu sa podacima dobijenim u istraživanjima na životinjama.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi iznosi oko 1,8 sati. Glavni put eliminacije radioizotopa ^{14}C je putem bubrega. Nakon oralne primene, približno 5% do 10% doze može se pronaći u urinu u nepromenjenom obliku tokom 24 sata, dok se ostatak izlučuje u obliku temozolomidske kiseline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC) ili neidentifikovanih polarnih metabolita.

Koncentracije u plazmi povećavaju se zavisno od doze. Klirens plazme, volumen distribucije i poluvreme eliminacije ne zavise od doze.

Posebne populacije

Analiza populacione farmakokinetike temozolomida otkrila je da klirens temozolomida iz plazme ne zavisi od uzrasta, bubrežne funkcije ili pušenja duvana. U jednom posebnom farmakokinetičkom ispitivanju, farmakokinetički profil leka kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije jetre bio je sličan onom kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre.

Pedijatrijski pacijenti imali su veću PIK nego odrasli pacijenti; međutim, maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose,* MTD) iznosila je 1000 mg/m^2 po ciklusu, i kod dece i kod odraslih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sprovedena su istraživanja toksičnosti za jedan (5 dana doziranja, 23 dana bez terapije), tri i šest ciklusa terapije, na pacovima i psima. Toksični efekti primarno su obuhvatili koštanu srž, limforetikularni sistem, testise, gastrointestinalni trakt, a pri većim dozama, koje su bile letalne za 60% do 100% testiranih pacova i pasa, razvile su se degenerativne promene na mrežnjači. Veći deo toksičnih efekata bio je reverzibilan, osim štetnih dejstava na muški reproduktivni sistem i degenerativnih promena na mrežnjači. Međutim, s obzirom da su doze koje su izazvale degenerativne promene na mrežnjači bile u rasponu letalnih doza, a sličan se efekat nije primetio u kliničkim ispitivanjima, ovaj se nalaz ne smatra klinički značajnim.

Temozolomid je embriotoksični, teratogeni i genotoksični alkilirajući agens. Temozolomid je toksičniji za pacove i pse, nego za ljude, a klinička doza je približna najmanjoj letalnoj dozi za pacove i pse.

Čini se da je dozno-zavisno smanjenje broja leukocita i trombocita osetljiv pokazatelj toksičnosti. Razne vrste neoplazmi (uključujući karcinome dojke, keratoakantom kože i adenom bazalnih ćelija) primećene su u šestociklusnom istraživanju na pacovima, dok u istraživanjima na psima nisu primećeni nikakvi tumori niti preneoplastične promene.
Pacovi su izgleda naročito osetljivi na onkogene efekte temozolomida, a prvi tumori se pojavljuju unutar tri meseca od početne doze. Ovaj latentni period je veoma kratak, čak i za alkilirajuće agense.

Rezultati testova Ames/*Salmonella* i hromozomske aberacije limfocita u perifernoj krvi kod ljudi (engl. *Human Peripheral Blood Lymphocyte,* HPBL), pokazali su pozitivan mutageni odgovor.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Sastav kape:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
Indigotine FD&C Blue 2 (E 132).

Sastav tela:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Sastav kape:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172).

Sastav tela:
Želatin;

Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Sastav kape:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172).

Sastav tela:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Sastav kape:
Želatin;
Indigotine FD&C Blue 2 (E 132).

Sastav tela:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Sastav kape:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172).

Sastav tela:
Želatin;
Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde:
Sadržaj kapsule:

Laktoza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Vinska kiselina;
Stearinska kiselina.

Omotač kapsule, kapa/telo:

Želatin;
Titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za štampu:

Šelak;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde: 3 godine.
Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde: 3 godine.
Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde: 4 godine.
Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde: 4 godine.
Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde: 4 godine.
Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde: 4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Čuvati u dobro zatvorenoj bočici.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III sa sigurnosnim *"child-resistant*" zatvaračem od polipropilena koja sadrži 5 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija, koja sadrži jednu bočicu sa 5 kapsula, tvrdih.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ne otvarati kapsulu. Ako se kapsula ošteti, izbegavati kontakt kože i sluzokože sa praškastim sadržajem kapsule. Ako sadržaj kapsule dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, te delove treba odmah dobro isprati sapunom i vodom.

Pacijente treba savetovati da čuvaju kapsule van vidokruga i domašaja dece, najbolje u zaključanom ormariću. Slučajno gutanje kapsula može da ima smrtni ishod po dete.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

DEVATIS D.O.O.
Milutina Milankovića 9ž (Regus GTC FORTYONE)
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde: 000167435 2024
Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde: 000167487 2024
Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde: 000167566 2024
Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde: 000167618 2024
Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde: 000167707 2024
Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde: 000167745 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:
Temozolomid Devatis, 5 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.
Temozolomid Devatis, 20 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.
Temozolomid Devatis, 100 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.
Temozolomid Devatis, 140 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.
Temozolomid Devatis, 180 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.
Temozolomid Devatis, 250 mg, kapsule, tvrde: 16.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.