

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Temodal[®], 5 mg, kapsula, tvrda
Temodal[®], 20 mg, kapsula, tvrda
Temodal[®], 100 mg, kapsula, tvrda
Temodal[®], 250 mg, kapsula, tvrda

INN: temozolomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Temodal, 5 mg, kapsula, tvrda:

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 132,8 mg laktoze, bezvodne.

Temodal, 20 mg, kapsula, tvrda:

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 182,2 mg laktoze, bezvodne.

Temodal, 100 mg, kapsula, tvrda:

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg temozolomida.

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

Temodal, 250 mg, kapsula, tvrda:

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg temozolomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 154,3 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Temodal, 5 mg, kapsula, tvrda:

Kapsule veličine No.3 sa neprovidnom zelenom kapom i neprovidnim telom bele boje, punjene belim do svetlo ružičastim, blago zatamnjenim praškom. Na kapi je crnim mastilom odštampan naziv „TEMODAL”, a na telu kapsule je crnim mastilom odštampano: dve trake, „5mg” i logo Schering-Plough.

Temodal, 20 mg, kapsula, tvrda:

Kapsule veličine No.2 sa kapom žute boje i neprovidnim telom bele boje, punjene belim do svetlo ružičastim, blago zatamnjenim praškom. Na kapi je crnim mastilom odštampan naziv „TEMODAL”, a na telu kapsule je crnim mastilom odštampano: dve trake, „20mg” i logo Schering-Plough.

Temodal, 100 mg, kapsula, tvrda:

Kapsule veličine No.1 sa neprovidnom ružičastom kapom i neprovidnim telom bele boje, punjene belim do svetlo ružičastim, blago zatamnjenim praškom. Na kapi je crnim mastilom odštampan naziv „TEMODAL”, a na telu kapsule je crnim mastilom odštampano: dve trake, „100mg” i logo Schering-Plough.

Temodal, kapsula, tvrda, 250 mg:

Kapsule veličine No.0 sa neprovidnom belom kapom i neprovidnim telom bele boje, punjene belim do svetlo ružičastim, blago zatamnjenim praškom. Na kapi je crnim mastilom odštampan naziv „TEMODAL”, a na telu kapsule je crnim mastilom odštampano: dve trake, „250mg” i logo Schering-Plough.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Temodal je indikovano za lečenje:

- Odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multifornim 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 multifornim glioblastom ili anaplastični astrocitom, koji je recidivirao ili napreduje nakon standardne terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Temodal mogu da propisuju samo lekari sa iskustvom u onkološkoj terapiji tumora mozga.

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

Doziranje

Odrasli pacijenti sa novodijagnostikovanim multifornim glioblastomom

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

Faza istovremene terapije

TMZ se primenjuje oralno u dozi od 75 mg/m² 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 davanja temozolomida donosi svake nedelje prema kriterijumima hematološke i nehematološke toksičnosti. Primena TMZ 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) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$
- nehematološka toksičnost prema opštim kriterijumima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC) \leq stepen 1 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja).

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

<i>Tabela 1. Privremeni ili trajni prekid primene TMZ tokom faze istovremene terapije radioterapijom i TMZ</i>		
Toksičnost	Privremeni prekid primene TMZ ^a	Trajni prekid primene TMZ
Apsolutni broj neutrofila	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Broj trombocita	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
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 $\geq 1,5 \times 10^9/L$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$, nehematološka toksičnost prema CTC \leq stepen 1 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja).

Faza monoterapije

Četiri nedelje nakon završetka faze istovremene terapije TMZ + RT, TMZ 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 \leq stepen 2 (osim u slučaju alopecije, mučnine i povraćanja), apsolutni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$. 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 TMZ). Dozu leka treba smanjiti ili prekinuti primenu leka, prema uputstvima u Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Doza TMZ tokom faze monoterapije</i>		
Nivo doze	Doza TMZ (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.

<i>Tabela 3. Smanjenje doze TMZ ili prekid primene leka tokom faze monoterapije</i>		
Toksičnost	Smanjenje doze TMZ za 1 nivo doze ^a	Prekid primene TMZ
Apsolutni broj neutrofila	$< 1,0 \times 10^9/L$	Videti napomenu pod b.
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/L$	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 TMZ navedeni su u Tabeli 2.

b: Primena TMZ 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, TMZ se primenjuje oralno u dozi od 200 mg/m² 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/m² jednom dnevno, a u drugom ciklusu doza se povećava na 200 mg/m² 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, TMZ može da se primenjuje samo za lečenje rekurentnog ili progresivnog malignog glioma. Iskustvo u vezi primene leka kod dece ovog uzrasta je veoma ograničeno (videti odeljke 4.4 i 5.1). Bezbednost i efikasnost primene TMZ kod dece mlađe od 3 godine nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Farmakokinetika TMZ kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre i kod onih sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre bila je slična. Nema dostupnih podataka o primeni TMZ kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Klasa C po *Child-u*) ili sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu farmakokinetičkih osobina TMZ, 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 TMZ primenjuje kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti

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

Način primene

Temodal tvrde kapsule se uzimaju natašte (na prazan želudac).

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

Ako dođe do povraćanja nakon uzimanja leka, druga doza leka ne sme se 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 TMZ 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 TMZ + RT, identifikovan je poseban rizik od razvoja pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Stoga je potrebno primeniti profilaksu protiv PCP kod svih pacijenata koji primaju istovremeno terapiju TMZ + 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 TMZ primenjuje u produženom režimu terapije. Međutim, svi pacijenti koji primaju TMZ, a posebno oni koji primaju i steroide, moraju se pažljivo pratiti radi mogućeg razvoja PCP, bez obzira na režim davanja leka. Prijavljeni su slučajevi respiratorne insuficijencije sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su primali TMZ, 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 stručnjaka za bolesti jetre. Tokom lečenja pacijente je potrebno pratiti i zbrinuti na odgovarajući način.

Hepatotoksičnost

Oštećenje jetre, uključujući hepatičnu insuficijenciju sa smrtnim ishodom, prijavljeno je kod pacijenata na terapiji TMZ (videti odeljak 4.8). Pre početka terapije potrebno je obaviti početne testove funkcije jetre. U slučaju njihovog odstupanja od normalnih vrednosti, lekari treba da procene odnos korist/rizik pre započinjanja terapije temozolomidom uključujući i mogućnost nastanka hepatične insuficijencije 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 od normalnih vrednosti funkcije jetre, lekari treba da procene korist/rizik kontinuirane terapije. Toksičnost jetre može se javiti nekoliko nedelja ili više nakon poslednje primene temozolomida.

Maligniteti

Veoma retko su 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 TMZ. Antiemetici mogu da se primenjuju pre ili nakon uzimanja TMZ.

Odrasli pacijenti sa novodijagnostikovanim multifornim glioblastomom

Preporučuje se primena antiemetične profilakse pre davanja početne doze u fazi istovremene terapije, a obavezno se preporučuje antiemetična profilaksa u fazi monoterapije.

Pacijenti sa rekurentnim ili progresivnim malignim gliomom

Primena antiemetika 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 TMZ 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 TMZ 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 mladim pacijentima. Stoga se kod starijih pacijenata TMZ mora davati uz povećan oprez.

Pacijenti muškog pola

Muškarcima koji primaju TMZ savetuje se da, sve do 6 meseci nakon primanja poslednje doze leka, ne pokušavaju začće 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, nedostatkom *Lapp* 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 TMZ i ranitidina nije dovela do promena u stepenu resorpcije temozolomida niti promene izloženosti njegovom aktivnom metabolitu monometil triazenoimidazol karboksamidu (MTIC).

Primena TMZ 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, Temodal treba uzimati bez hrane.

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

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

Upotreba TMZ 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 TMZ u dozi od 150 mg/m² pokazalo se da lek ispoljava teratogene efekte i/ili da je toksičan za plod (videti odeljak 5.3). Temodal ne treba primenjivati kod trudnica. Ako mora da se razmotri mogućnost primene ovog leka tokom trudnoće, pacijent se mora upoznati sa potencijalnim rizicima za plod.

Dojenje

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

Žene u reproduktivnom periodu

Potrebno je da se žene u reproduktivnom periodu savetuju da koriste efektivne mere kontracepcije da bi izbegle trudnoću tokom terapije sa TMZ.

Plodnost kod muškaraca

TMZ može da ispolji genotoksične efekte. Stoga, muškarce koji se leče sa TMZ treba savetovati da, sve do 6 meseci nakon primanja poslednje doze leka, ne pokušavaju začeti deteta i da potraže savet lekara radi kriokonzervacije sperme pre početka lečenja zbog toga što terapija sa TMZ može da dovede do ireverzibilne neplodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Iskustva iz kliničkih ispitivanja

Kod pacijenata lečenih sa TMZ, bilo da se lek primenjivao u kombinaciji sa RT ili kao monoterapija nakon RT za lečenje novodijagnostikovanog multifornog glioblastoma, ili kao monoterapija kod pacijenata sa rekurentnim ili progresivnim gliomom, prijavljene su sledeće, veoma česte neželjene reakcije, koje su bile slične kod oba režima terapije: mučnina, povraćanje, konstipacija, anoreksija, glavobolja i zamor. Veoma često su prijavljeni epileptični napadi kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multifornim glioblastomom koji su primali monoterapiju, a osip je bio prijavljen veoma često kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multifornim glioblastomom koji su primali TMZ istovremeno sa RT i monoterapiju sa TMZ, i često kod pacijenata sa rekurentnim gliomom. Većina hematoloških neželjenih reakcija prijavljena je često ili veoma često u obe indikacije (Tabele 4 i 5); ispod svake tabele, navedena je učestalost laboratorijskih nalaza stepena 3-4.

U tabelama, neželjena dejstva su klasifikovana prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost pojavljivanja razvrstana je prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$). U okviru svake kategorije učestalosti, redosled neželjenih dejstava kreće se od najozbiljnijih do najblažih.

Novodijagnostikovani multiformni glioblastom

Tabela 4 pokazuje neželjene događaje povezane sa primenom leka kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom, tokom faze istovremene terapije i faze monoterapije.

<i>Tabela 4.</i>		
<i>Neželjeni događaji povezani sa primenom leka kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiformnim glioblastomom, tokom faze istovremene terapije i faze monoterapije</i>		
Klasa sistema organa	TMZ + istovremena RT n=288*	TMZ monoterapija n=224
Infekcije i infestacije		
Često:	Infekcija, <i>Herpes simplex</i> , infekcija rane, faringitis, oralna kandidijaza	Infekcija, oralna kandidijaza
Povremeno:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, simptomi nalik gripu
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Često:	Neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija	Febrilna neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Povremeno:	Febrilna neutropenija, anemija	Limfopenija, petehije
Endokrini poremećaji		
Povremeno:	Poremećaj sličan Kušingovom sindromu	Poremećaj sličan Kušingovom sindromu
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Veoma često:	Anoreksija	Anoreksija
Često:	Hiperglikemija, smanjenje telesne mase	Smanjenje telesne mase
Povremeno:	Hipokalijemija, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, povećanje telesne mase	Hiperglikemija, povećanje telesne mase
Psihijatrijski poremećaji		
Često:	Anksioznost, emocionalna nestabilnost, nesаница	Anksioznost, depresija, emocionalna nestabilnost, nesаница
Povremeno:	Agitacija, apatija, poremećaji ponašanja, depresija, halucinacije	Halucinacije, amnezija
Poremećaji nervnog sistema		
Veoma često:	Glavobolja	Konvulzije, glavobolja
Često:	Konvulzije, smanjenje svesti, somnolencija, afazija, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, konfuzija, poremećaj pamćenja, poremećaj koncentracije, neuropatija, parestezija, poremećaj govora, tremor	Hemipareza, afazija, poremećaj ravnoteže, somnolencija, konfuzija, vrtoglavica, poremećaj pamćenja, poremećaj koncentracije, disfazija, neurološki poremećaj, neuropatija, periferna neuropatija, parestezija, poremećaj govora, tremor

Povremeno:	Status epilepticus, ekstrapiramidalni sindrom, hemipareza, ataksija, poremećaj kognitivnih funkcija, disfazija, poremećaji hoda, hiperestezija, hipoestezija, neurološki poremećaj, periferna neuropatija	Hemiplegija, ataksija, poremećaji koordinacije, poremećaji hoda, hiperestezija, senzorni poremećaji
Poremećaji oka		
Često:	Zamućenje vida	Defekt vidnog polja, zamućenje vida, diplopija
Povremeno:	Hemianopija, smanjena oštrina vida, poremećaj vida, defekt vidnog polja, bol u oku	Smanjena oštrina vida, bol u oku, suvoća oka
Poremećaji uha i labirinta		
Često:	Oštećenje sluha	Oštećenje sluha, tinitus
Povremeno:	Otitis media, tinitus, hiperakuzija, bol u uhu	Gluvoća, vertigo, bol u uhu
Kardiološki poremećaji		
Povremeno:	Palpitacije	
Vaskularni poremećaji		
Često:	Hemoragija, edem, edem nogu	Hemoragija, tromboza dubokih vena, edem nogu
Povremeno:	Cerebralna hemoragija, hipertenzija	Plućna embolija, edem, periferni edem
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Često:	Dispnea, kašalj	Dispnea, kašalj
Povremeno:	Pneumonija, infekcija gornjih disajnih puteva, kongestija nosa	Pneumonija, sinuzitis, infekcija gornjih disajnih puteva, bronhitis
Gastrointestinalni poremećaji		
Veoma često:	Konstipacija, mučnina, povraćanje	Konstipacija, mučnina, povraćanje
Često:	Stomatitis, dijareja, abdominalni bol, dispepsija, disfagija	Stomatitis, dijareja, dispepsija, disfagija, suvoća usta
Povremeno:		Distenzija abdomena, fekalna inkontinencija, gastrointestinalni poremećaj, gastroenteritis, hemoroidi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Veoma često:	Osip, alopecija	Osip, alopecija
Često:	Dermatitis, suva koža, eritem, pruritus	Suva koža, pruritus
Povremeno:	Eksfolijacija kože, fotosenzitivna reakcija, poremećaj pigmentacije	Eritem, poremećaj pigmentacije, pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Često:	Slabost mišića, artralgiya	Slabost mišića, artralgiya, bol u mišićima i kostima, mialgiya
Povremeno:	Miopatija, bol u leđima, bol u mišićima i kostima, mialgiya	Miopatija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		

Često:	Učestalo mokrenje, urinarna inkontinencija	Urinarna inkontinencija
Povremeno:		Dizurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
Povremeno:	Impotencija	Vaginalno krvarenje, menoragija, amenoreja, vaginitis, bol u dojkama
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Veoma često:	Zamor	Zamor
Često:	Alergijske reakcije, groznica, radijacijska oštećenja, edem lica, bol, poremećaj ukusa	Alergijske reakcije, groznica, radijacijska oštećenja, bol, poremećaj ukusa
Povremeno:	Astenija, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, naleti vrućine, pogoršanje stanja, ukočenost, promena boje jezika, parosmija, žeđ	Astenija, edem lica, bol, pogoršanje stanja, ukočenost, promene na zubima
Ispitivanja		
Često:	Povećane vrednosti ALT	Povećane vrednosti ALT
Povremeno:	Povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti gama-GT, povećane vrednosti AST	

*Jedan pacijent koji je bio randomizovan u grupu koja je primala samo RT, primio je TMZ + RT.

Laboratorijski nalazi

Uočena je mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija), što je poznati dozno ograničavajući toksični efekat koji ograničava jačinu doze većine citotoksičnih lekova, uključujući TMZ. Istovremeni laboratorijski poremećaji i neželjeni događaji u obe faze – istovremene terapije i monoterapija, 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 TMZ.

Rekurentni ili progresivni maligni gliom

U kliničkim ispitivanjima, najčešća neželjena dejstva povezana sa primenom leka bila su gastrointestinalni poremećaji, naročito mučnina (43%) i povraćanje (36%). Ove neželjene reakcije bile su obično stepena 1 ili 2 (0-5 epizoda povraćanja u 24 sata) i prestajale su same od sebe, ili su mogle lako da se kontrolišu standardnom terapijom antiemeticima. Incidencija teške mučnine i povraćanja iznosila je 4%.

Tabela 5 uključuje neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja rekurentnog ili progresivnog malignog glioma, kao i neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu nakon stavljanja leka Temodal u promet.

<i>Tabela 5. Neželjene reakcije kod pacijenata sa rekurentnim ili progresivnim malignim gliomom</i>	
Infekcije i infestacije	
Retko:	Oportunističke infekcije, uključujući PCP
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često:	Neutropenija ili limfopenija (stepen 3-4), trombocitopenija (stepen 3-4)
Povremeno:	Pancitopenija, anemija (stepen 3-4), leukopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često:	Anoreksija
Često:	Smanjenje telesne mase

Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja
Često:	Somnolencija, vrtoglavica, parestezija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Povraćanje, mučnina, konstipacija
Često:	Dijareja, abdominalni bol, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Osip, pruritus, alopecija
Veoma retko:	Multiformni eritem, eritrodermija, urtikarija, egzantem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	Zamor
Često:	Groznica, astenija, ukočenost, osećaj slabosti, bol, poremećaj ukusa
Veoma retko:	Alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, angioedem

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 leka TMZ kod 8%, odnosno 4% pacijenata. Mijelosupresija se mogla predvideti (obično u toku prvih nekoliko ciklusa lečenja, sa najnižom zabeleženom vrednosti 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 ($ABN < 0,5 \times 10^9/L$) – 12% naspram 5%, kao i trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/L$) – 9% naspram 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

TMZ za oralnu primenu ispitivan je 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 TMZ kod dece uzrasta do 3 godine nije ustanovljena.

Iskustvo nakno stavljanja leka u promet

Nakon stavljanja leka u promet, dodatno su identifikovane sledeće ozbiljne neželjene reakcije:

Tabela 6. Sažetak neželjenih događaja prijavljenih nakon stavljanja temozolomida u promet

Infekcije i infestacije*	
Povremeno:	Infekcija citomegalovirusom, reaktivacija infekcija poput infekcije citomegalovirusom, virusom hepatitisa B [†] , herpesni meningoencefalitis [†] , sepsa [†]
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma retko:	Dugotrajna pancitopenija, aplastična anemija [†]
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Veoma retko:	Mijelodisplastični sindrom (MDS), sekundarni maligniteti, uključujući mijeloidnu leukemiju
Endokrini poremećaji*	
Povremeno:	dijabetes insipidus
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma retko:	Intersticijalni pneumonitis/pneumonitis, plućna fibroza, respiratorna insuficijencija [†]
Hepatobilijarni poremećaji*	
Često:	Povećane vrednosti enzima jetre
Povremeno:	Hiperbilirubinemija, holestaza, hepatitis, oštećenje jetre, hepatična insuficijencija [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma retko:	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom

[†] Uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

* Učestalosti su procenjene na osnovu relevantnih kliničkih studija.

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/m² (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 brzjoj hemijskoj konverziji u aktivni deo monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC). Smatra se da je za citotoksičnost MTIC primarno odgovorna alkilacija gvanina na položaju O⁶, uz dodatnu alkilaciju na položaju N⁷. Smatra se da naknadni razvoj citotoksičnih lezija uključuje aberantnu promenu metilne grupe.

Klinička efikasnost i bezbednost

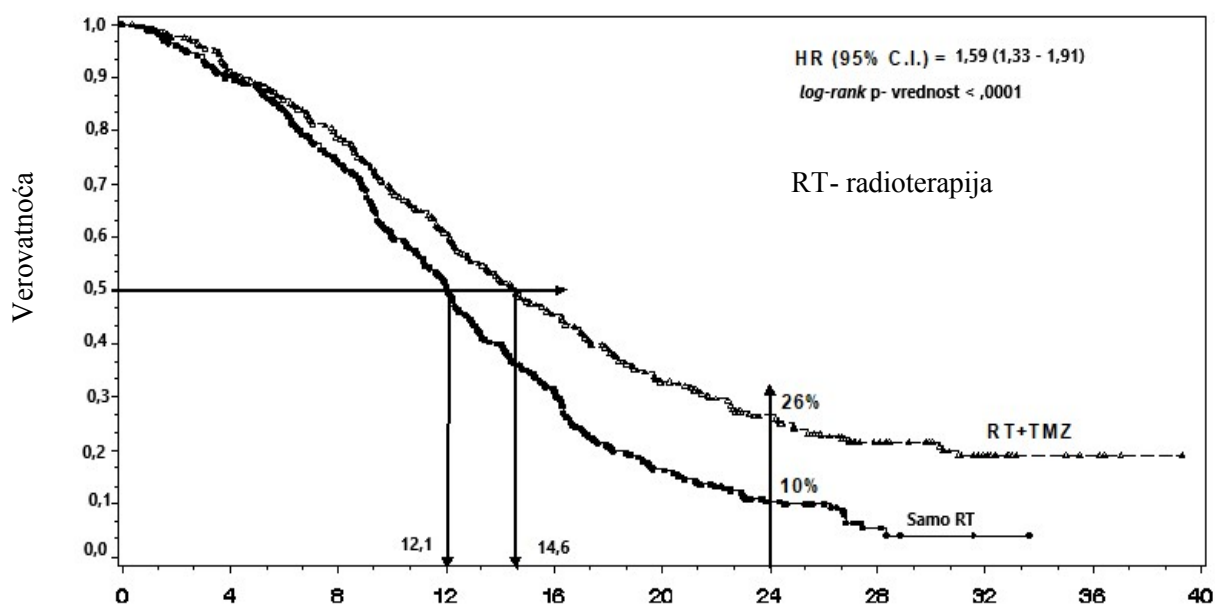
Novodijagnostikovani multiformni glioblastom

Randomizovano je ukupno 573 pacijenta u dve grupe, jednu koja je primila TMZ + RT (n=287) ili drugu koja je primala samo RT (n=286). Pacijenti u grupi TMZ + RT istovremeno su primali TMZ (75 mg/m²) jednom dnevno, od prvog do poslednjeg dana radioterapije, tokom 42 dana (sa najviše 49 dana). Nakon toga, sledila je monoterapija sa TMZ (150-200 mg/m²) od prvog do petog dana svakog ciklusa od 28 dana do najviše 6 ciklusa, počevši od 4. nedelje nakon završetka RT. Pacijenti i u kontrolnoj grupi primali su samo RT. Profilaksa protiv pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PCP) bila je potrebna tokom radioterapije i kombinovanog lečenja temozolomidom.

TMZ je primenjivan kao *salvage* terapija tokom faze praćenja kod 161 od 282 (57%) pacijenata u grupi koja je primenila samo RT i kod 62 od 277 (22%) pacijenata u grupi koja je primala TMZ + RT.

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 TMZ. Procenjena verovatnost preživljavanja od 2 godine ili duže (26% u odnosu na 10%) bila je veća u grupi koja je primala RT + TMZ. Istovremena primena TMZ 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 samom radioterapijom (slika 1).

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



Vreme od randomizacije (meseci)

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

Rezultati ispitivanja nisu bili konzistentni u podgrupi pacijenata sa lošom performansom (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 oralnim TMZ. Prvo, nekomparativno ispitivanje sprovedeno je na 138 pacijenata (29% je prethodno primalo hemioterapiju), a drugo je bilo randomizovano ispitivanje sa aktivnim lekom kao kontrolom u kome su poređeni TMZ i prokarbazin, a sprovedeno je na ukupno 225 pacijenata (67% je prethodno primalo hemioterapiju koja se bazirala na nitrozourei). U oba ispitivanja, primarni parametar praćenja ishoda terapije bio 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 TMZ 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 TMZ (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 bilo je bolje kod pacijenata koji su primali TMZ 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 kretala se u rasponu od 0,7 do 2,1 meseca duže u grupi koja je primala TMZ 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 TMZ za oralnu primenu 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 recenzenta, 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 toksičnih događaja za ITT populaciju iznosilo je 44%, uz medijanu preživljavanja bez toksičnih događaja 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 radiološkog objektivnog odgovora ili održavanje statusa bez progresije bolesti, pokazalo je čvrstu povezanost sa održavanjem ili poboljšanjem kvaliteta života.

Pedijatrijska populacija

TMZ za oralnu primenu 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 TMZ leka kod dece je slična kao i kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

TMZ se spontano hidrolizuje pri fiziološkom pH prvenstveno na aktivni deo, 3-metil-(triazen-1-il) imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC se spontano hidrolizuje do 5-amino-imidazol-4-karboksamida (AIC), poznati intermedijer u biosintezi purinskih i nukleinskih kiselina, kao i do metilhidrazina za koji se smatra da je aktivno alkilirajuće sredstvo. Smatra se da citotoksičnost MTIC-a prvenstveno zavisi od alkiliranja DNK, uglavnom na položajima O⁶ i N⁷ gvanina. S obzirom na PIK TMZ, izloženost MTIC-u i AIC-u iznose ~2,4%, odnosno 23%. *In vivo*, t_{1/2} za MTIC i temozolomida bili su slični, 1,8 sati.

Resorpcija

Nakon oralne primene kod odraslih pacijenata, TMZ se brzo resorbuje i postižu najveće koncentracije već 20 minuta nakon primene (srednje vreme između 0,5 i 1,5 sati). Nakon oralne primene TMZ označenog radioizotopom ¹⁴C, srednja vrednost eliminacije putem fecesa radioizotopom ¹⁴C tokom 7 dana od primene doze iznosila je 0,8%, što ukazuje na potpunu resorpciju.

Distribucija

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

Ispitivanja kod ljudi primenom PET-a i pretklinički podaci ukazuju na to da TMZ 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 na osnovu 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 ¹⁴C 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 izluči u obliku temozolomidske kiseline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC) ili neidentifikovanih polarnih metabolita.

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

Posebne populacije

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

Pedijatrijski pacijenti imali su veći PIK nego odrasli pacijenti; međutim, maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) iznosila je 1000 mg/m² 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

neželjenih događaja 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.

TMZ je embriotoksični, teratogeni i genotoksični alkilirajući agens. TMZ 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 TMZ, 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

Temodal, 5 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

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

Omotač kapsule:

Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Natrijum-laurilsulfat;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
FD&C Blue 2 (E 132).

Mastilo za natpis:

Šelak;
Etanol, bezvodni;
Izopropilalkohol;
n-butil alkohol;
Propilenglikol;
Voda, prečišćena;
Amonijum-hidroksid;
Kalijum-hidroksid;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temodal, 20 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

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

Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Želatin;

Titan-dioksid (E 171);

Natrijum-laurilsulfat;

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172).

Mastilo za natpis:

Šelak;

Etanol, bezvodni;

Izopropilalkohol;

n-butil alkohol;

Propilenglikol;

Voda, prečišćena;

Amonijum-hidroksid;

Kalijum-hidroksid;

Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temodal, 100 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Vinska kiselina;

Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Želatin;

Titan-dioksid (E 171);

Natrijum-laurilsulfat;

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172).

Mastilo za natpis:

Šelak;

Etanol, bezvodni;

Izopropilalkohol;

n-butil alkohol;

Propilenglikol;

Voda, prečišćena;

Amonijum-hidroksid;

Kalijum-hidroksid;

Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Temodal, 250 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

Laktoza, bezvodna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Vinska kiselina;

Stearinska kiselina.

Omotač kapsule:

Želatin;

Titan-dioksid (E 171);

Natrijum-laurilsulfat.

Mastilo za natpis:

Šelak;

Etanol, bezvodni;

Izopropilalkohol;

n-butil alkohol;

Propilenglikol;

Voda, prečišćena;

Amonijum-hidroksid;

Kalijum-hidroksid;

Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je kesica od linearnog polietilena niske gustine (unutrašnji sloj), aluminijumske folije i polietilen tereftalata (PET). Jedna kesica sadrži 1 kapsulu, tvrdu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. Kartonska kutija sadrži 5 kapsula, tvrdih koje su pojedinačno zapakovane u kesicu.

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 lek Temodal dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, treba ga 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

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.,

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Temodal, kapsula, tvrda, 5 mg, kesica, 5 x 1 kom: 515-01-05165-17-001

Temodal, kapsula, tvrda, 20 mg, kesica, 5 x 1 kom: 515-01-05166-17-001

Temodal, kapsula, tvrda, 100 mg, kesica, 5 x 1 kom: 515-01-05167-17-001

Temodal, kapsula, tvrda, 250 mg, kesica, 5 x 1 kom: 515-01-05168-17-001

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

Datum prve dozvole:

Temodal, kapsula, tvrda, 5 mg, kesica, 5 x 1 kom: 29.04.2011.

Temodal, kapsula, tvrda, 20 mg, kesica, 5 x 1 kom: 29.04.2011.

Temodal, kapsula, tvrda, 100 mg, kesica, 5 x 1 kom: 29.04.2011.

Temodal, kapsula, tvrda, 250 mg, kesica, 5 x 1 kom: 29.04.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Temodal, kapsula, tvrda, 5 mg, kesica, 5 x 1 kom: 03.12.2018.

Temodal, kapsula, tvrda, 20 mg, kesica, 5 x 1 kom: 03.12.2018.

Temodal, kapsula, tvrda, 100 mg, kesica, 5 x 1 kom: 03.12.2018.

Temodal, kapsula, tvrda, 250 mg, kesica, 5 x 1 kom: 03.12.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2018.