

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

*TEMOSTAD 20 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

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

*TEMOSTAD 100 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

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

*TEMOSTAD 140 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

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

*TEMOSTAD 180 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

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

*TEMOSTAD 250 mg:*

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

*TEMOSTAD 20 mg:*

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

*TEMOSTAD 100 mg:*

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

*TEMOSTAD 140 mg:*

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

*TEMOSTAD 180 mg:*

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

*TEMOSTAD 250 mg:*

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

TEMOSTAD je indikovaný na liečbu:

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Možno podávať antiemetickú liečbu (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

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

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

##### *Súbežná fáza*

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

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

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

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

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

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

### Fáza monoterapie

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

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

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

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

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

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

a: Stupne dávkovania TMZ sú uvedené v Tabuľke 2.

b: TMZ sa má prerušiť ak:

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

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

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

### Špeciálne populácie

#### *Pediatricka populacia*

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

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

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

#### *Starší pacienti*

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

### Spôsob podávania

TEMOSTAD sa má podávať nalačno.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Precitlivosť na dakarbazín (DTIC).

Závažná myelosupresia (pozri časť 4.4).

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

#### Oportúnne infekcie a reaktivácia infekcií

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

#### Herpetická meningoencefalitída

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

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumónia

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

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

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

### HBV

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

### Hepatotoxicita

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

### Malignity

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

### Antiemetická liečba

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

### *Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným multiformným glioblastómom*

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

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

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

### Laboratórne parametre

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

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

#### Pediatrická populácia

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

#### Starší pacienti (> 70 rokov)

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

#### Pacienti mužského pohlavia

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

#### Laktóza

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

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

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

Podávanie TMZ s jedlom malo za následok pokles C<sub>max</sub> o 33 % a pokles plochy pod krivkou (AUC) o 9 %.

Keďže nie je možné vylúčiť, že zmeny C<sub>max</sub> sú klinicky významné, TEMOSTAD sa nemá podávať s jedlom.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky pozorovanej v skúšaníach II. fázy, súbežné podávanie dexametazónu, prochlórperazínu, fenytoínu, karbamazepínu, ondasetrónu, antagonistov H<sub>2</sub> receptorov alebo fenobarbitalu nemení klírens TMZ. Súbežné podávanie s kyselinou valproovou bolo spojené s malým, ale štatisticky významným, poklesom klírnsu TMZ.

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

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

### Gravidita

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

### Dojčenie

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

### Ženy vo fertilnom veku

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

### Plodnosť u mužov

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

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

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Skúsenosti z klinického skúšania

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

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

### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

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

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



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

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

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

#### *Laboratórne výsledky*

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

#### *Rekurentný alebo progredujúci malígný glióm*

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

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

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

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

### Laboratórne výsledky

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

### Pohlavie

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

### Pediatrická populácia

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

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

### Infekcie a nákazy\*

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

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

\* Frekvencie odhadnuté na základe príslušných klinických skúšaní.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

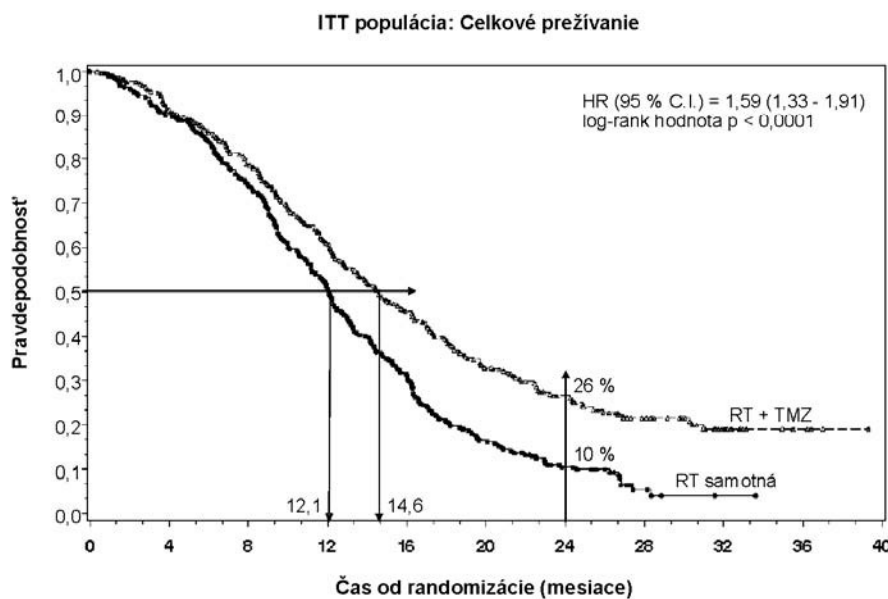
### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm

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

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

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



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

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

#### Rekurentný alebo progredujúci malígny glióm

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

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

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

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

### Rekurentný anaplastický astrocytóm

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia

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

na jeho úplnú absorpciu.

### Distribúcia

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

### Eliminácia

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

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

### Špeciálne populácie

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

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## 6.1 Zoznam pomocných látok

*TEMOSTAD 20 mg:*

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

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

*TEMOSTAD 100 mg:*

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

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

*TEMOSTAD 140 mg:*

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak



propylénglykol  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

*TEMOSTAD 180 mg:*

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
propylénglykol  
červený oxid železitý (E 172)

*TEMOSTAD 250 mg:*

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)

**Potlač:**

šelak  
čierny oxid železitý (E 172)  
propylénglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

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

Tehotné zdravotnícke pracovníčky nesmú narábať s týmto liekom.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

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

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

September 2022