

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 5 mg kemény kapszula  
Temodal 20 mg kemény kapszula  
Temodal 100 mg kemény kapszula  
Temodal 140 mg kemény kapszula  
Temodal 180 mg kemény kapszula  
Temodal 250 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 5 mg kemény kapszula

5 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

132,8 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

### 20 mg kemény kapszula

20 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

182,2 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

### 100 mg kemény kapszula

100 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

175,7 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

### 140 mg kemény kapszula

140 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

246 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

### 180 mg kemény kapszula

180 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

316,3 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

### 250 mg kemény kapszula

250 mg temozolomidot tartalmaz (temozolomidum) kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

154,3 mg vízmentes laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

### 5 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan zöld színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „5 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

#### 20 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan sárga színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „20 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

#### 100 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan rózsaszínű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „100 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

#### 140 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó része átlátszatlan fehér, felső része kék színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „140 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

#### 180 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan narancssárga, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „180 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

#### 250 mg kemény kapszula (kapszula)

A kemény kapszulák alsó és felső része átlátszatlan fehér színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „250 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Temodal a következők kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő felnőtt betegek kezelésére besugarazással (radioterápia – RT) egyidejűleg, és azt követően, monoterápiában történő kezelésére.
- olyan malignus gliómában, például glioblastoma multiformében vagy anaplasticus astrocytomában szenvedő 3 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint felnőttek kezelésére, akiknél a standard kezelést követően kiújulás vagy progresszió jelentkezik.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Temodalt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

#### Adagolás

#### *Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

A Temodalt fokális sugárkezeléssel kombinálva kell alkalmazni (kombinációs fázis), melyet legfeljebb 6 temozolomid (TMZ) monoterápiás kezelési ciklus követ (monoterápiás fázis).

#### *Kombinációs fázis*

A TMZ szájon át alkalmazandó, napi 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 42 napon át, fokális sugárkezeléssel kombinálva (60 Gy alkalmazása 30 részletben). A dózis csökkentése nem javasolt, azonban a következő TMZ-kezelés későbbre halasztásáról, illetve a terápia leállításáról hetenként, a hematológiai és nem hematológiai toxicitási kritériumok alapján kell dönteni. A TMZ adagolása a 42 napos kombinációs fázis teljes időtartama alatt folytatható (legfeljebb 49 napig), amennyiben a következő feltételek mindegyike teljesül:

- abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count; ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Általános Toxicitási Kritériumok (common toxicity criteria CTC) nem hematológiai toxicitás  $\leq 1$ -es súlyossági fok (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

A kezelés alatt heti rendszerességgel teljes vérkép ellenőrzés szükséges. A kombinációs fázis során a TMZ kezelést átmenetileg meg kell szakítani, illetve véglegesen le kell állítani amennyiben az 1. táblázatban foglalt hematológiai és nem hematológiai toxicitási kritériumok teljesülnek.

1. táblázat A TMZ adagolásának megszakítása, illetve leállítása sugárkezelés és TMZ kombinációs kezelés esetén		
Toxicitás	TMZ megszakítás <sup>a</sup>	TMZ leállítás
abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
thrombocytaszám	$\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)	CTC 2-es súlyossági fok	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fok

a: a TMZ-vel történő kombinációs kezelés folytatható, amennyiben a következő feltételek mindegyike teljesül: abszolút neutrofilszám:  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 1$ -es súlyossági fok (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

### Monoterápiás fázis

Négy héttel a TMZ + RT kombinációs fázis befejezése után a TMZ-t legfeljebb 6 monoterápiás kezelési ciklusban kell adagolni. Az első ciklus adagja (monoterápia) 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklust 200 mg/m<sup>2</sup>-es emelt dózissal kell végezni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban dózisémelés nem történt, a további ciklusok során már nem szabad emelni az adagot. Ha azonban sor került dózisémelésre, a további ciklusok során az első 5 nap adagja napi 200 mg/m<sup>2</sup> marad, kivéve, ha toxikus hatás jelentkezik. A monoterápiás fázis alatti dóziscsökkentést, illetve a terápia leállítását a 2. és 3. táblázatban foglaltak alapján kell végrehajtani.

A kezelés során a 22. napon teljes vérkép ellenőrzés szükséges (az első TMZ dózis beadása utáni 21. napon). Az adagot a 3. táblázatban foglaltak alapján kell csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag (mg/m <sup>2</sup> /nap)	Megjegyzés
- 1	100	Korábbi toxicitás miatti csökkentés
0	150	Az 1. ciklus dózisa
1	200	Toxicitás jelentkezésnek hiányában a 2-6. ciklus dózisa

3. táblázat A TMZ adagjának csökkentése, illetve a kezelés leállítása monoterápiás kezelés során		
Toxicitás	Csökkentse a TMZ adagját 1 dózisszinttel <sup>a</sup>	Állítsa le a TMZ kezelést
abszolút neutrofilszám	$< 1,0 \times 10^9/l$	lásd „b” lábjegyzet
thrombocytaszám	$< 50 \times 10^9/l$	lásd „b” lábjegyzet
CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)	CTC 3-as súlyossági fok	CTC 4-es <sup>b</sup> súlyossági fok

a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

b: a TMZ kezelést le kell állítani amennyiben:

- a –1-es dózisszint (100 mg/m<sup>2</sup>) is elfogadhatatlan mértékű toxicitást eredményez
- a dóziscsökkentést követően ismét jelentkezik ugyanaz a 3-as súlyossági fokú nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

Recidiváló, illetve progrediáló malignus gliómában szenvedő felnőtt és 3 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek:

A kezelési ciklus 28 napos. A korábban kemoterápiával nem kezelt betegeknek szájon át 200 mg/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus gliómában alkalmazható. Ezen gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 4.4 és 5.1 pont). A TMZ biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek*

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy vesekárosodásban való alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A TMZ farmakokinetikai tulajdonságai alapján azonban nem valószínű, hogy súlyos máj- vagy bármilyen fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag csökkentésére lenne szükség. Azonban óvatosság szükséges, ha a TMZ-t ilyen esetekben alkalmazzák.

*Idősek*

A 19-78 éves betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai vizsgálatok alapján a TMZ clearance-ét az életkor nem befolyásolja. Az idős betegek azonban (> 70 év) neutropenia és thrombocytopenia tekintetében fokozottan veszélyeztetettnek tűnnek (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Temodal kemény kapszulát éhgyomorra kell bevenni.

A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni, nem szabad felnyitni vagy szétrágni.

Ha az adag bevitelét követően a beteg hány, ugyanazon a napon második adag nem adható.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Dakarbazinnal (DTIC) szembeni túlérzékenység.

Súlyos myeloszuppresszió (lásd 4.4 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Opportunista fertőzések és reaktiválódó fertőzések

Opportunista fertőzéseket (mint például *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és reaktiválódó fertőzéseket (mint például HBV, CMV) figyeltek meg a TMZ-kezelés során (lásd 4.8 pont).

##### Herpeszes agyvelőgyulladás (*meningoencephalitis herpetica*)

A forgalomba hozatal után jelzett esetekben herpeszes agyvelőgyulladást (többek között végzetes kimenetelűeket) észleltek a sugárterápiával kombinált temozolomiddal kezelt betegek körében, beleértve azokat az eseteket is, amikor egyidejűleg szteroidokat alkalmaztak.

##### *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

Egy 42 napra meghosszabbított sémát alkalmazó tájékoztató jellegű vizsgálat során kimutatták, hogy a TMZ-t és RT-t egyidejűleg kapó betegek különösen veszélyeztetetteké váltak *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) kialakulására. Ezért a PCP elleni profilaxis alkalmazása szükséges minden olyan TMZ és RT kombinációjában részesülő betegnél, aki a 42 napos sémát kapja (maximum 49 nap), függetlenül a lymphocytaszám alakulásától. Amennyiben lymphocytopenia alakul ki, a profilaxist folytatni kell mindaddig, amíg a lymphocytopenia mértéke vissza nem tér  $\leq 1$ -re.

A PCP előfordulása gyakoribb lehet, ha a TMZ-t hosszabb ideig tartó adagolási séma szerint alkalmazzák. Minden TMZ-kezelésben részesülő beteget azonban, különösen a szteroiddal kezeltet, a PCP kialakulása szempontjából gondos megfigyelés alatt kell tartani, adagolási sémától függetlenül. Halálos kimenetelű légzési elégtelenséggel járó eseteket jelentettek TMZ-t kapó betegeknél, különösen dexametazonnal vagy más szteroidokkal történő kombinációban alkalmazva.

##### HBV

Jelentettek a hepatitis B-vírus (HBV) reaktivációja miatt kialakuló hepatitist, amely néhány esetben halállal végződött. Hepatitis B szeropozitív betegeknél (beleértve azokat, akiknél a betegség aktív) a kezelés megkezdése előtt hepatológussal kell konzultálni. A kezelés alatt a beteget ellenőrizni kell, és annak megfelelően kell kezelni.

##### Hepatotoxicitás

Májkárosodást, beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenséget is, jelentettek TMZ-vel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt kiindulási májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha ezek rendellenesek, az orvosnak a temozolamid megkezdése előtt mérlegelnie kell az előnyt/kockázatot, beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenség lehetőségét is. A 42 napos kezelési ciklusban részt vevő betegeknél a májfunkciós vizsgálatokat a ciklus felénél meg kell ismételni. A májfunkciós vizsgálati eredményeket az összes betegnél, minden kezelési ciklus után ellenőrizni kell. A jelentős májfunkciós eltéréseket mutató betegeknél az orvosnak mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét/kockázatát. Az utolsó temozolamid kezelés után több hétig vagy még hosszabb ideig májtoxicitás léphet fel.

##### Malignus folyamatok

Nagyon ritkán myelodysplasiás szindrómát és másodlagos rosszindulatú folyamatokat, köztük myeloid leukaemiát is jelentettek (lásd 4.8 pont).

##### Hányáscsillapító kezelés

TMZ alkalmazása kapcsán nagyon gyakran jelentkezik hányinger és hányás. A TMZ adása előtt vagy után hányáscsillapító kezelés alkalmazható.

### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő felnőtt betegek

Antiemetikus profilaxis ajánlott a TMZ kombinációs kezelés kezdő adagja előtt, és kifejezetten ajánlott a monoterápiás fázis alatt.

### Recidiváló vagy progrediáló malignus gliómában szenvedő betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi ciklusok során súlyos (3. vagy 4. fokú) hányás jelentkezett, hányáscsillapító kezelésre lehet szükség.

### Laboratóriumi paraméterek

TMZ-vel kezelt betegeknél előfordulhat myeloszuppresszió, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetben, a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel - mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim - történő expozíció komplikálja a kiértékelést. A kezelés megkezdése előtt a következő laboratóriumi értékeknek kell teljesülniük: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$ . A kezelés 22. napján (az első dózis beadása utáni 21. napon), avagy e naptól számított 48 órán belül, teljes vérvizsgálatot kell végezni, s ezt mindaddig hetente meg kell ismételni, ameddig az ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$ , a thrombocytaszám pedig  $> 100 \times 10^9/l$ . Amennyiben az ANC az  $1,0 \times 10^9/l$ -es érték alá, vagy a thrombocytaszám az  $50 \times 10^9/l$ -es érték alá csökken a ciklusok bármelyike során, a következő ciklus alatt az adagot 1 dózisszinttel csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). A dózisszintek a következők:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

A TMZ 3 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat. Idősebb gyermekeknél és serdülőknél is csak nagyon korlátozott mértékű tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

### Idősek (70 év felett)

Idős betegeknél a neutropenia és a thrombocytopenia kockázata nagyobb a fiatalabb betegekhez képest. Ezért különös óvatosság szükséges, ha a TMZ-t idős betegeknél adják.

### Nőbetegek

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TMZ-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig, hogy elkerüljék a teherbe esést.

### Férfi betegek

A TMZ-vel kezelt férfiaknak javasolni kell, hogy az utolsó adag alkalmazása után legalább 3 hónapig kerüljék a gyermeknemzést, és a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

### Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló I. fázisú vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC) expozíciót.

Amennyiben a TMZ-t étellel együtt vették be, a  $C_{max}$  33%-kal, míg a görbe alatti terület (AUC) 9%-kal csökkent.

Mivel nem lehet kizárni, hogy a  $C_{max}$  változása klinikailag jelentős, a Temodal-t étel nélkül kell bevenni.

A II. fázisú vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexamethasonnal, prochlorperazinnal, phenytoinnal, carbamazepinnel, ondansetronnal,  $H_2$ -receptor antagonistákkal vagy phenobarbitallal történő együttadás nem változtatta meg a TMZ clearance-ét. Valproátsavval történő együttadás esetén a TMZ clearance-e kissé, de statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent.

Nem végeztek vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a TMZ hogyan hat más gyógyszerek metabolizmusára vagy eliminációjára. Mivel azonban a TMZ anyagcsereje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myeloszuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myeloszuppresszió valószínűségét.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Azokban a preklinikai vizsgálatokban, amelyekben patkányok és nyulak  $150 \text{ mg/m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temodal terhes nőknek nem adható. Ha terhesség alatti alkalmazása szükséges, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyekről.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a TMZ kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a TMZ-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TMZ-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig, hogy elkerüljék a teherbe esést.

### Férfi fertilitás

A TMZ-nek genotoxikus hatásai lehetnek. Ezért a TMZ-vel kezelt férfiaknak hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk és javasolni kell nekik, hogy az utolsó adag alkalmazása után legalább 3 hónapig ne vállaljanak gyermeknemzést, és hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan, mert a TMZ-kezelés következtében fennáll az irreverzibilis terméketlenség kialakulásának lehetősége.



#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TMZ fáradtság és aluszékonyság miatt kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok

A klinikai vizsgálatokban TMZ-vel kezelt betegeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatások a hányinger, a hányás, a székrekedés, az anorexia, a fejfájás, a kimerültség, a convulsiók és a kiütések voltak. A legtöbb hematológiai mellékhatást gyakran jelentették; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliómában szenvedő betegeknél a hányinger (43%) és a hányás (36%) általában 1. vagy 2. fokú volt (0 – 5 hányásos epizód 24 óra alatt), amelyek vagy maguktól megszűntek, vagy hatásosan kezelhetők voltak a szokásos hányáscsillapítókkal. A súlyos hányinger és hányás gyakorisága 4% volt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a TMZ forgalomba hozatalát követő használat során jelentett mellékhatások felsorolását a 4 táblázat tartalmazza. Ezek a reakciók szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak osztályozva. A gyakorisági csoportok egyezményes definíciói a következők: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások	
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Jó-, vagy rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Cushingoid tünetek <sup>c</sup>
Nem gyakori:	Diabetes insipidus

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknel előforduló mellékhatások

<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia, alkalikus foszfatázszint emelkedés
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori:	Nyugtalanág, amnézia, depresszió, szorongás, zavartság, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, érzelmi labilitás, hallucináció, apátia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Convulsiók, hemiparesis, aphasia/dysphasia, fejfájás
Gyakori:	Ataxia, egyensúlyzavar, kognitív zavar, koncentrációzavar, tudatszint-csökkenés, szédülés, hypoesthesia, memóriazavar, neurológiai zavar, neuropathia <sup>d</sup> , paraesthesia, aluszékonyág, beszédzavar, ízérzés-zavar, tremor
Nem gyakori:	Status epilepticus, hemiplegia, extrapiramidális zavar, szaglászavar, járászavar, hyperaesthesia, érzészavar, koordinációzavar
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori:	Hemianopia, homályos látás, látászavar <sup>e</sup> , látótérkiesés, diplopia, szemfájdalom
Nem gyakori:	Csökkent látásélesség, szemszárazság
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Süketség <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, fülfájás <sup>g</sup>
Nem gyakori:	Halláskárosodás, hyperacusis, otitis media
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	Palpitatio
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Haemorrhagia, tüdőembólia, mélyvénás trombózis, hypertonia
Nem gyakori:	Agyvérzés, kipirulás, hóhullámok
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Pneumonia, dyspnoe, sinusitis, bronchitis, köhögés, felső légúti fertőzés
Nem gyakori:	Légzési elégtelenség <sup>†</sup> , interstitialis pneumonitis/pneumonitis, pulmonalis fibrosis, orrdugulás
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori:	Stomatitis, hasi fájdalom <sup>h</sup> , dyspepsia, dysphagia
Nem gyakori:	Hasi feszülés, széklet-inkontinencia, emésztőrendszeri zavar, aranyér, szájszárazság
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem gyakori:	Májelégtelenség <sup>†</sup> , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Kiütés, alopecia

<i>4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások</i>	
Gyakori:	Erythema, bőrszárazság, viszketés
Nem gyakori:	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson szindróma, angiooedema, erythema multiforme, erythroderma, bőrhámlás, fényérzékenységi reakció, csalánkiütés, exanthema, dermatitis, fokozott izzadás, pigmentáció-zavar
Nem ismert:	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema <sup>i</sup>
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek <sup>j</sup> , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	
Gyakori:	Sugárkárosodás <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

<sup>b</sup> Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

<sup>c</sup> Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

<sup>d</sup> Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

<sup>e</sup> Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

<sup>f</sup> Beleértve a süketiséget, a kétoldali süketiséget, a neuroszenzoros süketiséget, az egyoldali süketiséget

<sup>g</sup> Beleértve a fülfájást, a kellemetlen érzést a fülben

<sup>h</sup> Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

<sup>i</sup> Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

<sup>j</sup> Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

<sup>k</sup> Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

<sup>†</sup> Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

#### *Laboratóriumi eredmények*

Myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia), mely a legtöbb citotoxikus gyógyszer, így a TMZ esetében is, az adagolás ismert korlátozó tényezője, előfordult. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofilejtszám-eltéréseket, beleértve a neutropeniás eseteket

is, a betegek 8%-ánál figyeltek meg. 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytaszám-eltéréseket, beleértve a thrombocytopeniás eseteket is, a TMZ-kezelésben részesülő betegek 14%-ánál észleltek.

### Recidiváló, vagy progrediáló malignus glioma

#### *Laboratóriumi eredmények*

3. vagy 4. fokú thrombocytopenia és neutropenia a malignus glioma miatt kezelt betegek 19%-ában, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%-ban, illetve 4%-ban vezetett. A myeloszuppresszió előre megjósolható volt (rendszerint az első ciklus folyamán, ami a mélypontját a 21. és 28. nap között érte el), a gyógyulás gyors volt, és rendszerint 1-2 héten belül bekövetkezett. Kumulatív myeloszuppresszióra utaló bizonyítékot nem észleltek. A thrombocytopenia jelenléte fokozhatja a vérzés veszélyét, neutropenia vagy leukopenia esetén pedig fokozott a fertőzés kialakulásának kockázata.

#### *Nem*

A klinikai vizsgálati tapasztalatok populáció-farmakokinetikai analízisének 101 nő és 169 férfi beteg esetében állt rendelkezésre a legalacsonyabb neutrofilszám, valamint 110 nő és 174 férfi beteg esetében állt rendelkezésre a legalacsonyabb thrombocytaszám. A terápia első ciklusa során nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), a nők 12%-ánál, míg a férfiak 5%-ánál, és thrombocytopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), a nők 9%-ánál, míg a férfiak 3%-ánál. Négy száz recidiváló gliomás eset adatait áttekintve 4-es súlyossági fokú neutropenia a nők 8%-ánál lépett fel a férfiak 4%-ához képest, és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia a nők 8%-ánál jelentkezett a férfiak 3%-ához képest a terápia első ciklusa során. Kétszáznyolcvannyolc, újonnan diagnosztizált glioblastoma multifórmában szenvedő betegen végzett klinikai vizsgálat során 4-es súlyossági fokú neutropenia a nők 3%-ánál lépett fel a férfiak 0%-ához képest, és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia a nők 1%-ánál jelentkezett a férfiak 0%-ához képest a terápia első ciklusa során.

### Gyermekek és serdülők

Végeztek vizsgálatokat szájon át adott TMZ-vel, kiújult agytörzsi glioblasztómában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3-18 éves), olyan adagolási séma szerint, melyben 5 napon át naponta adagolták a gyógyszert 28 naponként. A korlátozott mennyiségű adatok ellenére a gyermekeknél észlelt tolerancia várhatóan a felnőttekéhez hasonló. A TMZ biztonságosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikailag az 500, 750, 1000 és 1250 mg/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeken. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében előfordult, de a magasabb dózisok esetén ez várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, pyrexia, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Beszámoltak olyan betegekről, akik az előírt adagot több mint 5 napon keresztül (legfeljebb 64 napig) szedték, melynek során a nemkívánatos események között csontvelő-szuppressziót jelentettek fertőzéssel vagy anélkül, mely esetenként súlyos és elhúzódó és fatális kimenetelű volt. Túlادagolás esetén hematológiai ellenőrzés szükséges. Szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek – Egyéb alkiláló szerek, ATC kód: L01A X03

#### Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiai pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a metilezett melléktermék rendellenes reparációja is.

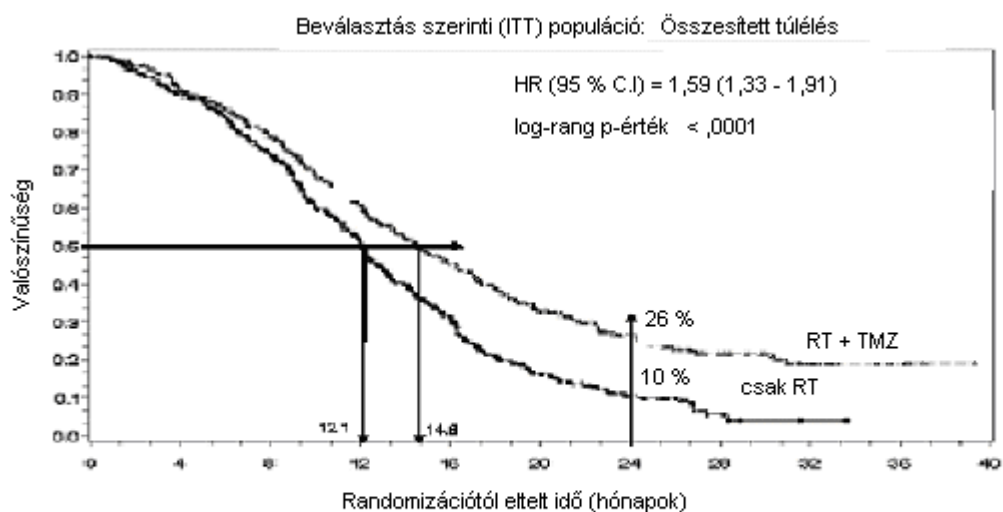
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

573 beteget randomizáltak TMZ + RT-ben részesülő (n=287), illetve kizárólag RT-ben részesülő (n=286) csoportba. A TMZ + RT csoport betegei az RT első napjától az utolsó napjáig, 42 napon át (maximum 49 napon keresztül), napi egyszeri TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusonként, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-ben részesült. Mind az RT, mind a kombinált RT és TMZ-kezelés alatt követelmény volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) profilaxis.

Az utánkövetés időszaka alatt a kizárólag RT-ben részesülő csoport 282 betege közül 161-nél (57%) alkalmaztak utólagos TMZ-kezelést, míg a TMZ + RT kombinációjában részesülő 277 (22%) beteg közül 62-nél volt erre szükség.

Az összesített túlélés tekintetében a kockázati arány (hazard ratio=HR) a TMZ-t kapott betegek javára 1,59 volt (HR = 1,33 – 1,91; CI 95%) (log-rang p < 0,0001). A 2 éves, illetve annál hosszabb túlélés becsült valószínűsége az RT + TMZ csoport esetében nagyobb (26% a 10%-hoz képest). Az újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő betegek esetében az RT mellett kísérőterápiaként, majd ezt követően monoterápiaként alkalmazott TMZ statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a túlélést a kizárólag RT alkalmazása esetén tapasztalható túléléshez képest (1. ábra).



1. ábra Az összesített túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék (Beválasztás szerinti populáció)

A vizsgálat eredményei nem voltak egységesek a rossz teljesítési státusszal (WHO PS=2, n=70) rendelkező betegekből képzett alcsoportra vonatkoztatva, amely esetén az összesített túlélés és a progresszióig eltelt idő mindkét karra vonatkozóan hasonló volt. E betegcsoport esetében azonban úgy tűnik, hogy elfogadhatatlan rizikó nem volt jelen.

### Recidiváló vagy progrediáló malignus glioma

Azokra a glioblastoma multiforbán szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq$  70) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító vizsgálat volt (29% kapott előzőleg kemoterápiát), a másikban 225 betegen végeztek randomizált, aktív kontrollos vizsgálatot TMZ-vel és procarbazzinnal (előzetesen 67%-uk kapott nitrosourea alapú kemoterápiát). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amit MRI vizsgálattal vagy a neurológiai státusz romlásával határoztak meg. A nem összehasonlító vizsgálatban a PFS 6 hónap után 19% volt, a progressziómentes túlélés középértéke 2,1 hónap, és a teljes túlélés középértéke 5,4 hónap volt. Az objektív válaszarány az MRI felvételek alapján 8% volt.

A randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban a PFS a 6. hónapban szignifikánsan nagyobb volt TMZ-vel, mint procarbazzinnal (21% vs 8% -  $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq$  80 volt.

A neurológiai állapot romlásáig eltelt idő szempontjából a TMZ jobb volt a procarbazzinnál, és ugyanez volt észlelhető a teljesítmény-státusz romlása vonatkozásában is (csökkenés 70 Karnofsky pont alá, vagy legalább 30 pontos csökkenés). A progresszióig eltelt idő középértékei ezeken a végpontokon 0,7-2,1 hónappal hosszabbak voltak a TMZ, mint a procarbazin esetén (log-rang p = < 0,01 - 0,03).

### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

Egy multicentrikus, II. fázisú prospektív vizsgálatban értékelték az orális TMZ biztonságosságát és hatékonyságát anaplasticus astrocytoma első relapszusában szenvedő betegeknél, a 6 hónapos PFS 46%-os volt. A PFS középértéke 5,4 hónap volt. A teljes túlélés középértéke 14,6 hónap volt. A válaszarány a központi értékelő rendszer alapján 35% volt (13 teljes válasz [complete response - CR] és 43 részleges válasz [partial response - PR]) a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban n=162. 43 betegnél stabil betegséget figyeltek meg. A 6 hónapos eseménymentes túlélés az ITT populációban 44% volt, az eseménymentes túlélés középértéke 4,6 hónap volt, ami hasonló a progressziómentes túlélés esetében kapott eredményhez. A megfelelő szövettani populáció esetében a hatékonysági eredmények hasonlóak voltak. A radiológiailag objektív válasz vagy a progressziómentes állapot fenntartása jelentősen összefüggött az életminőség fennmaradásával vagy javulásával.

### Gyermekek és serdülők

A szájon át alkalmazott TMZ-t vizsgálták recidiváló agytrörszi gliomában vagy recidiváló, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3-18 éves kor között), a 28 naponként, 5 napon át, napi adagolást előíró sémát alkalmazva. A TMZ-re kialakuló tolerancia hasonló, mint a felnőttek esetében.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A TMZ fiziológiás pH-értéken spontán hidrolizál 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboxamiddá (MTIC), az aktív molekulává. A MTIC spontán hidrolizálódik 5-amino-imidazol-4-karboxamiddá (AIC), mely a purin- és nukleinsav-bioszintézis ismert köztterméke, és metilhidrazinná, mely feltehetőleg az aktív alkilálószer. A MTIC citotoxicitása valószínűleg elsősorban a DNS, főképp a

guanin O<sup>6</sup> és N<sup>7</sup>-es pozíciójának alkilálásából adódik. A TMZ görbe alatti területéhez viszonyítva a MTIC-expozíció kb. 2,4%-ra, az AIC expozíció pedig 23%-ra tehető. *In vivo* a MTIC felezési ideje ( $t_{1/2}$ ), hasonlóan a TMZ felezési idejéhez, 1,8 óra.

### Felszívódás

Felnőtt betegeknek orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúcskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a székklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

A TMZ fehérjekötődése alacsony (10-20%), és így a magas fehérjekötődésű szerekkel kölcsönhatás nem várható.

Az emberi PET vizsgálatok és a preklinikai adatok arra utalnak, hogy a TMZ gyorsan átjut a vér-agy gáton, és megjelenik a cerebrospinalis folyadékban. Ezt egy betegnél igazolták; a cerebrospinalis folyadék expozíció a TMZ AUC-je alapján körülbelül 30%-a a plazmáénak, ami megfelel az állatkísérletek adatainak.

### Elimináció

A plazma felezési idő ( $t_{1/2}$ ) körülbelül 1,8 óra. A <sup>14</sup>C elimináció főként a veséken át történik. Orális adást követően az adag körülbelül 5-10%-a ürül változatlanul a vizelettel 24 óra után, a fennmaradó rész temozolomid-sav, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) vagy azonosítatlan poláros metabolitok formájában választódik ki.

A plazmakoncentráció dóziszfüggő módon nő. A plazma clearance, a megoszlási térfogat és a felezési idő a dózistól független.

### Különleges betegcsoportok

A TMZ populációalapú farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a plazma TMZ clearance-e független az életkortól, vesefunkciótól vagy dohányzástól. Egy másik, önálló farmakokinetikai vizsgálatban az enyhe vagy mérsékelt májelégtelenségben szenvedő betegek plazma farmakokinetikai profilja hasonló volt a normál májműködésű betegeknek megfigyelthez.

Gyermekgyógyászati betegeknél nagyobb volt az AUC, mint felnőtteknél, azonban a maximális tolerálható dózis (MTD) 1000 mg/m<sup>2</sup> volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy ciklusból (5 nap adagolás, 23 nap kezelési szünet), 3 és 6 ciklusból álló toxicitási vizsgálatokat végeztek patkányoknál és kutyáknál. A toxicitás elsődleges célpontja a csontvelő, a lymphoreticularis rendszer, a herék, a gyomor-bélrendszer, és nagyobb adagoknál, amelyek a vizsgált patkányok és kutyák 60-100%-ánál halálosak voltak, a retina degenerációja alakult ki. A legtöbb toxicitási reakció reverzibilis volt, kivéve a hím reproduktív szervekre kifejtett mellékhatásokat és a retina degenerációját. Mivel azonban a retina degenerációt okozó adagok a letális dózistartományba estek, és hasonló hatást a klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, ennek az eredménynek valószínűleg nincs klinikai jelentősége.

A TMZ embriotoxikus, teratogén és genotoxikus alkiláló szer. A TMZ sokkal toxikusabb patkányokra és kutyákra, mint emberre, és a klinikai adagok megközelítik a patkányok és kutyák minimális halálos adagját. Számos daganatot, közöttük emlődaganatot, a bőr keratocanthomáját és basalsejtes adenomát figyeltek meg a patkányokon végzett, 6 ciklusból álló vizsgálatokban, míg a kutya vizsgálatok során sem daganatos, sem precancerosus elváltozásokat nem észleltek. Úgy tűnik, hogy a patkányok különösen érzékenyek a TMZ onkogén hatása iránt, és az első daganatok az adagolás megkezdését

követően 3 hónapon belül jelentkeznek. Ez a latenciaidő nagyon rövid, még egy alkiláló szer esetében is.

Az Ames/szalmonella és Humán Perifériás Lymphocyta (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### 5 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,  
vízmentes koloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

##### Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát,  
sárga vas-oxid (E 172),  
indigokármin (E 132).

##### Jelölés:

sellakk,  
propilénglikol (E 1520),  
tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

#### 20 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,  
vízmentes koloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

##### Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát,  
sárga vas-oxid (E 172).

##### Jelölés:

sellakk,  
propilénglikol (E 1520),  
tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

#### 100 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,



vízmentes kolloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát,  
vörös vas-oxid (E 172).

Jelölés:

sellakk,  
propilénlikol (E 1520),  
tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

140 mg kemény kapszula

Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát,  
indigokármin (E 132).

Jelölés:

sellakk,  
propilénlikol (E 1520),  
tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

180 mg kemény kapszula

Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát,  
sárga vas-oxid (E 172),  
vörös vas-oxid (E 172).

Jelölés:

sellakk,  
propilénlikol (E 1520),

tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

#### 250 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalom:

vízmentes laktóz,  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid,  
karboximetil-keményítő-nátrium A típus,  
borkősav,  
sztearinsav.

##### Kapszulahéj:

zselatin,  
titán-dioxid (E 171),  
nátrium-lauril-szulfát.

##### Jelölés:

sellakk,  
propilénglikol (E 1520),  
tisztított víz,  
ammónium-hidroxid,  
kálium-hidroxid,  
fekete vas-oxid (E 172).

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A tasakok lineáris, kis sűrűségű polietilénből (legbelső réteg), alumíniumból és polietilén tereftaláttól készülnek.

Minden egyes tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz és karton dobozban kerül kiszerelésre.

A doboz 5 illetve 20, egyenként tasakba zárt kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A kapszulát nem szabad felnyitni. Ha a kapszula megsérül, vigyázni kell, hogy a benne lévő por ne érjen bőrhöz vagy nyálkahártyához. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temodal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva kell tartani, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### 5 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

### 20 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

### 100 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

### 140 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

### 180 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

### 250 mg kemény kapszula

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. január 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. december 17.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 100 mg temozolomidot tartalmaz.  
Feloldás után 1 ml oldatos infúzió 2,5 mg temozolomidot tartalmaz.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

Injekciós üvegenként 55,2 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Temodal a következők kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő felnőtt betegek kezelésére besugarazással (radioterápia – RT) egyidejűleg, és azt követően, monoterápiában történő kezelésére.
- olyan malignus gliómában, például glioblastoma multiformében vagy anaplasticus astrocytomában szenvedő 3 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint felnőttek kezelésére, akiknél a standard kezelést követően kiújulás vagy progresszió jelentkezik.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temodalt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

#### Adagolás

#### *Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

A Temodalt fokális sugárkezeléssel kombinálva kell alkalmazni (kombinációs fázis), melyet legfeljebb 6 temozolomid (TMZ) monoterápiás kezelési ciklus követ (monoterápiás fázis).

#### *Kombinációs fázis*

A TMZ napi 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazandó, 42 napon át, fokális sugárkezeléssel kombinálva (60 Gy alkalmazása 30 részletben). A dózis csökkentése nem javasolt, azonban a következő TMZ-kezelés későbbre halasztásáról, illetve a terápia leállításáról hetenként, a hematológiai és nem hematológiai toxicitási kritériumok alapján kell dönteni.

A TMZ adagolása a 42 napos kombinációs fázis teljes időtartama alatt folytatható (legfeljebb 49 napig), amennyiben a következő feltételek mindegyike teljesül:

- abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count; ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Általános Toxicitási Kritériumok (common toxicity criteria CTC) nem hematológiai toxicitás  $\leq$  1-es súlyossági fok (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

A kezelés alatt heti rendszerességgel teljes vérkép ellenőrzés szükséges. A kombinációs fázis során a TMZ kezelést átmenetileg meg kell szakítani, illetve véglegesen le kell állítani amennyiben az 1. táblázatban foglalt hematológiai és nem hematológiai toxicitási kritériumok teljesülnek.

1. táblázat A TMZ adagolásának megszakítása, illetve leállítása sugárkezelés és TMZ kombinációs kezelés esetén		
Toxicitás	TMZ megszakítás <sup>a</sup>	TMZ leállítás
abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
thrombocytaszám	$\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)	CTC 2-es súlyossági fok	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fok

a: a TMZ-vel történő kombinációs kezelés folytatható, amennyiben a következő feltételek mindegyike teljesül: abszolút neutrofilszám:  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq$  1-es súlyossági fok (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

### Monoterápiás fázis

Négy héttel a TMZ + RT kombinációs fázis befejezése után a TMZ-t legfeljebb 6 monoterápiás kezelési ciklusban kell adagolni. Az első ciklus adagja (monoterápia) 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklust 200 mg/m<sup>2</sup>-es emelt dózissal kell végezni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq$  2-es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban dózisemelés nem történt, a további ciklusok során már nem szabad emelni az adagot. Ha azonban sor került dózisemelésre, a további ciklusok során az első 5 nap adagja napi 200 mg/m<sup>2</sup> marad, kivéve, ha toxikus hatás jelentkezik. A monoterápiás fázis alatti dóziscsökkentést, illetve a terápia leállítását a 2. és 3. táblázatban foglaltak alapján kell végrehajtani.

A kezelés során a 22. napon teljes vérkép ellenőrzés szükséges (az első TMZ dózis beadása utáni 21. napon). Az adagot a 3. táblázatban foglaltak alapján kell csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag (mg/m <sup>2</sup> /nap)	Megjegyzés
-1	100	Korábbi toxicitás miatti csökkentés
0	150	Az 1. ciklus dózisa
1	200	Toxicitás jelentkezésnek hiányában a 2-6. ciklus dózisa

3. táblázat A TMZ adagjának csökkentése, illetve a kezelés leállítása monoterápiás kezelés során		
Toxicitás	Csökkentse a TMZ adagját 1 dózisszinttel <sup>a</sup>	Állítsa le a TMZ kezelést
abszolút neutrofilszám	$< 1,0 \times 10^9/l$	lásd „b” lábjegyzet
thrombocytaszám	$< 50 \times 10^9/l$	lásd „b” lábjegyzet
CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)	CTC 3-as súlyossági fok	CTC 4-es <sup>b</sup> súlyossági fok

a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

b: a TMZ kezelést le kell állítani amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m<sup>2</sup>) is elfogadhatatlan mértékű toxicitást eredményez
- a dóziscsökkentést követően ismét jelentkezik ugyanaz a 3-as súlyossági fokú nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás).

### Recidiváló, illetve progrediáló malignus gliómában szenvedő felnőtt és 3 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek:

A kezelési ciklus 28 napos. A korábban kemoterápiával nem kezelt betegeknek 200 mg/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen

28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknek a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus gliómában alkalmazható. Ezen gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 4.4 és 5.1 pont). A TMZ biztonságosságát és hatását 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *Májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek*

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhe vagy mérsékelten súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy vesekárosodásban való alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A TMZ farmakokinetikai tulajdonságai alapján azonban nem valószínű, hogy súlyos máj- vagy bármilyen fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adag csökkentésére lenne szükség. Azonban óvatosság szükséges, ha a TMZ-t ilyen esetekben alkalmazzák.

#### *Idősek*

A 19-78 éves betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai vizsgálatok alapján a TMZ clearance-ét az életkor nem befolyásolja. Az idősek azonban (> 70 év) neutropenia és thrombocytopenia tekintetében fokozottan veszélyeztetettnek tűnnek (lásd 4.4 pont).

### Az alkalmazás módja

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt **kizárólag intravénás infúzió formájában** szabad alkalmazni. A készítményt **tilos** egyéb alkalmazási módon, például intrathecalis, intramuscularis vagy subcutan adni. A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítmény beadható 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval ugyanazon infúziós szerelékkel alkalmazva. Dextróz oldatokkal inkompatibilis.

A TMZ por oldatos infúzióhoz megfelelő adagját pumpa alkalmazásával, intravénás infúzió formájában kell beadni 90 perc alatt.

Éppúgy, mint a hasonló kemoterápiás készítmények esetén, az extravasatio elkerülése érdekében óvatosan alkalmazandó. A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt kapó betegek esetében az injekció alkalmazásának helyén fellépő reakciókat jelentettek, melyek jobbára enyhék voltak és rövid ideig tartottak. A preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki maradandó szövetkárosodást (lásd 4.8 és 5.3 pont).

A Temodal kemény kapszula gyógyszerformában is hozzáférhető (szájon át történő alkalmazás). A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz, 90 perces infúzióban alkalmazva, bioekvivalens a kemény kapszula gyógyszerformával (lásd 5.2 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Dakarbazinnal (DTIC) szembeni túlérzékenység.

Súlyos myeloszuppresszió (lásd 4.4 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Opportunista fertőzések és reaktiválódó fertőzések

Opportunista fertőzéseket (mint például *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és reaktiválódó fertőzéseket (mint például HBV, CMV) figyeltek meg a TMZ-kezelés során (lásd 4.8 pont).

##### Herpeszes agyvelőgyulladás (*meningoencephalitis herpetica*)

A forgalomba hozatal után jelzett esetekben herpeszes agyvelőgyulladást (többek között végzetes kimenetelűeket) észleltek a sugárterápiával kombinált temozolomiddal kezelt betegek körében, beleértve azokat az eseteket is, amikor egyidejűleg szteroidokat alkalmaztak.

##### *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

Egy 42 napra meghosszabbított sémát alkalmazó tájékoztató jellegű vizsgálat során kimutatták, hogy a TMZ-t és RT-t egyidejűleg kapó betegek különösen veszélyeztetetteké váltak *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) kialakulására. Ezért a PCP elleni profilaxis alkalmazása szükséges minden olyan TMZ és RT kombinációjában részesülő betegnél, aki a 42 napos sémát kapja (maximum 49 nap), függetlenül a lymphocytaszám alakulásától. Amennyiben lymphocytopenia alakul ki, a profilaxist folytatni kell mindaddig, amíg a lymphocytopenia mértéke vissza nem tér  $\leq 1$ -re.

A PCP előfordulása gyakoribb lehet, ha a TMZ-t hosszabb ideig tartó adagolási séma szerint alkalmazzák. Minden TMZ-kezelésben részesülő beteget azonban, különösen a szteroiddal kezeltet, a PCP kialakulása szempontjából gondos megfigyelés alatt kell tartani, adagolási sémától függetlenül. Halálos kimenetelű légzési elégtelenséggel járó eseteket jelentettek TMZ-t kapó betegeknél, különösen dexametazonnal vagy más szteroidokkal történő kombinációban alkalmazva.

##### HBV

Jelentettek a hepatitis B-vírus (HBV) reaktivációja miatt kialakuló hepatitist, amely néhány esetben halállal végződött. Hepatitis B szeropozitív betegeknél (beleértve azokat, akiknél a betegség aktív) a kezelés megkezdése előtt hepatológussal kell konzultálni. A kezelés alatt a beteget ellenőrizni kell, és annak megfelelően kell kezelni.

##### Hepatotoxicitás

Májkárosodást, beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenséget is, jelentettek TMZ-vel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt kiindulási májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha ezek rendellenesek, az orvosnak a temozolomid megkezdése előtt mérlegelnie kell az előnyt/kockázatot, beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenség lehetőségét is. A 42 napos kezelési ciklusban részt vevő betegeknél a májfunkciós vizsgálatokat a ciklus felénél meg kell ismételni. A májfunkciós vizsgálati eredményeket az összes betegnél, minden kezelési ciklus után ellenőrizni kell. A jelentős májfunkciós eltéréseket mutató betegeknél az orvosnak mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét/kockázatát. Az utolsó temozolomid kezelés után több hétig vagy még hosszabb ideig májtoxicitás léphet fel.

##### Malignus folyamatok

Nagyon ritkán myelodysplasiás szindrómát és másodlagos rosszindulatú folyamatokat, köztük myeloid leukaemiát is jelentettek (lásd 4.8 pont).

##### Hányáscsillapító kezelés

TMZ alkalmazása kapcsán nagyon gyakran jelentkezik hányinger és hányás. A TMZ adása előtt vagy után hányáscsillapító kezelés alkalmazható.

### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő felnőtt betegek

Antiemetikus profilaxis ajánlott a TMZ kombinációs kezelés kezdő adagja előtt, és kifejezetten ajánlott a monoterápiás fázis alatt.

### Recidiváló vagy progrediáló malignus gliómában szenvedő betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi ciklusok során súlyos (3. vagy 4. fokú) hányás jelentkezett, hányáscsillapító kezelésre lehet szükség.

### Laboratóriumi paraméterek

TMZ-vel kezelt betegeknél előfordulhat myeloszuppresszió, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetben, a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel - mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim - történő expozíció komplikálja a kiértékelést. A kezelés megkezdése előtt a következő laboratóriumi értékeknek kell teljesülniük: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$ . A kezelés 22. napján (az első dózis beadása utáni 21. napon), avagy e naptól számított 48 órán belül, teljes vérkép vizsgálatot kell végezni, s ezt mindaddig hetente meg kell ismételni, ameddig az ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$ , a thrombocytaszám pedig  $> 100 \times 10^9/l$ . Amennyiben az ANC az  $1,0 \times 10^9/l$ -es érték alá, vagy a thrombocytaszám az  $50 \times 10^9/l$ -es érték alá csökken a ciklusok bármelyike során, a következő ciklus alatt az adagot 1 dózisszinttel csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). A dózisszintek a következők:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

A TMZ 3 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat. Idősebb gyermekeknél és serdülőknél is csak nagyon korlátozott mértékű tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

### Idősek (70 év felett)

Idős betegeknél a neutropenia és a thrombocytopenia kockázata nagyobb a fiatalabb betegekhez képest. Ezért különös óvatosság szükséges, ha a TMZ-t idős betegeknél adják.

### Nőbetegek

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TMZ-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig, hogy elkerüljék a teherbe esést.

### Férfi betegek

A TMZ-vel kezelt férfiaknak javasolni kell, hogy az utolsó adag alkalmazása után legalább 3 hónapig kerüljék a gyermeknemzést, és a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

### Nátrium

Ez a gyógyszer 55,2 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 gramm nátriumbevitel 2,8%-ának felnőtteknél. Ezt ellenőrzött nátrium-bevitelű diétát folytató betegek esetében figyelembe kell venni.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Egy különálló I. fázisú vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC) expozíciót.



A II. fázisú vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametasonnal, prochlorperazinnal, phenytoinnal, carbamazepinnel, ondansetronnal, H<sub>2</sub>-receptor antagonistákkal vagy phenobarbitallal történő együttadás nem változtatta meg a TMZ clearance-ét. Valproátsavval történő együttadás esetén a TMZ clearance-e kissé, de statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent.

Nem végeztek vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a TMZ hogyan hat más gyógyszerek metabolizmusára vagy eliminációjára. Mivel azonban a TMZ anyagcsereje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myeloszuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myeloszuppresszió valószínűségét.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Azokban a preklinikai vizsgálatokban, amelyekben patkányok és nyulak 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy fötotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temodal terhes nőknek nem adható. Ha terhesség alatti alkalmazása szükséges, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyekről.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a TMZ kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a TMZ-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TMZ-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig, hogy elkerüljék a teherbe esést.

### Férfi fertilitás

A TMZ-nek genotoxikus hatásai lehetnek. Ezért a TMZ-vel kezelt férfiaknak hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk és javasolni kell nekik, hogy az utolsó adag alkalmazása után legalább 3 hónapig ne vállaljanak gyermeknemzést, és hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan, mert a TMZ-kezelés következtében fennáll az irreverzibilis terméketlenség kialakulásának lehetősége.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TMZ fáradtság és aluszékonyság miatt kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

#### Temodal kemény kapszulával klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok

A klinikai vizsgálatokban TMZ-vel kezelt betegeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatások a hányinger, a hányás, a székrekedés, az anorexia, a fejfájás, a kimerültség, a convulsiók és a kiütések

voltak. A legtöbb hematológiai mellékhatást gyakran jelentették; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliómában szenvedő betegeknél a hányinger (43%) és a hányás (36%) általában 1. vagy 2. fokú volt (0 – 5 hányásos epizód 24 óra alatt), amelyek vagy maguktól megszűntek, vagy hatásosan kezelhetők voltak a szokásos hányáscsillapítókkal. A súlyos hányinger és hányás gyakorisága 4% volt.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a TMZ forgalomba hozatalát követő használat során jelentett mellékhatások felsorolását a 4 táblázat tartalmazza. Ezek a reakciók szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak osztályozva. A gyakorisági csoportok egyezményes definíciói a következők: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások</i>	
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Jó-, vagy rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Cushingoid tünetek <sup>c</sup>
Nem gyakori:	Diabetes insipidus
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia, alkalikus foszfatázszint emelkedés
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori:	Nyugtalanosság, amnézia, depresszió, szorongás, zavartság, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, érzelmi labilitás, hallucináció, apátia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Convulsiók, hemiparesis, aphasia/dysphasia, fejfájás

<i>4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások</i>	
Gyakori:	Ataxia, egyensúlyzavar, kognitív zavar, koncentrációzavar, tudatszint-csökkenés, szédülés, hypoesthesia, memóriazavar, neurológiai zavar, neuropathia <sup>d</sup> , paraesthesia, aluszékonyosság, beszédzavar, ízérzés-zavar, tremor
Nem gyakori:	Status epilepticus, hemiplegia, extrapiramidális zavar, szaglászavar, járászavar, hyperaesthesia, érzészavar, koordinációzavar
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori:	Hemianopia, homályos látás, látászavar <sup>e</sup> , látótérkiesés, diplopia, szemfájdalom
Nem gyakori:	Csökkent látásélesség, szemszárazság
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Süketség <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, fülfájás <sup>g</sup>
Nem gyakori:	Halláskárosodás, hyperacusis, otitis media
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	Palpitatio
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Haemorrhagia, tüdőembólia, mélyvénás trombózis, hypertonia
Nem gyakori:	Agyvérzés, kipirulás, hőhullámok
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Pneumonia, dyspnoe, sinusitis, bronchitis, köhögés, felső légúti fertőzés
Nem gyakori:	Légzési elégtelenség <sup>†</sup> , interstitialis pneumonitis/pneumonitis, pulmonalis fibrosis, orrdugulás
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori:	Stomatitis, hasi fájdalom <sup>h</sup> , dyspepsia, dysphagia
Nem gyakori:	Hasi feszülés, széklet-inkontinencia, emésztőrendszeri zavar, aranyér, szájszárazság
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem gyakori:	Májelégtelenség <sup>†</sup> , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Kiütés, alopecia
Gyakori:	Erythema, bőrszárazság, viszketés
Nem gyakori:	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson szindróma, angiooedema, erythema multiforme, erythroderma, bőrhámlás, fényérzékenységi reakció, csalánkiütés, exanthema, dermatitis, fokozott izzadás, pigmentáció-zavar
Nem ismert:	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomfájdalom

<i>4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások</i>	
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Gyakori vizezés, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema <sup>i</sup>
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek <sup>j</sup> , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	
Gyakori:	Sugárkárosodás <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

<sup>b</sup> Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

<sup>c</sup> Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

<sup>d</sup> Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

<sup>e</sup> Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

<sup>f</sup> Beleértve a süketiséget, a kétoldali süketiséget, a neuroszenzoros süketiséget, az egyoldali süketiséget

<sup>g</sup> Beleértve a fülfájást, a kellemetlen érzést a fülben

<sup>h</sup> Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

<sup>i</sup> Beleértve a perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

<sup>j</sup> Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

<sup>k</sup> Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

<sup>†</sup> Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

#### *Laboratóriumi eredmények*

Myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia), mely a legtöbb citotoxikus gyógyszer, így a TMZ esetében is, az adagolás ismert korlátozó tényezője, előfordult. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofilejtszám-eltéréseket, beleértve a neutropeniás eseteket is, a betegek 8%-ánál figyeltek meg. 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytaszám-eltéréseket, beleértve a thrombocytopeniás eseteket is, a TMZ-kezelésben részesülő betegek 14%-ánál észleltek.

### Recidiváló, vagy progrediáló malignus glioma

#### *Laboratóriumi eredmények*

3. vagy 4. fokú thrombocytopenia és neutropenia a malignus glioma miatt kezelt betegek sorrendben 19%-ában, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%-ban, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppresszió előre megjósolható volt (rendszerint az első ciklus folyamán, ami a mélypontját a 21. és 28. nap között érte el), a gyógyulás gyors volt, és rendszerint 1-2 héten belül bekövetkezett. Kumulatív myelosuppresszióra utaló bizonyítékot nem észleltek. A thrombocytopenia jelenléte fokozhatja a vérzés veszélyét, neutropenia vagy leukopenia esetén pedig fokozott a fertőzés kialakulásának kockázata.

## Nem

A klinikai vizsgálati tapasztalatok populáció-farmakokinetikai analizésénél 101 nő és 169 férfi beteg esetében állt rendelkezésre a legalacsonyabb neutrofilszám, valamint 110 nő és 174 férfi beteg esetében állt rendelkezésre a legalacsonyabb thrombocytaszám. A terápia első ciklusa során nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), a nők 12%-ánál, míg a férfiak 5%-ánál, és thrombocytopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), a nők 9%-ánál, míg a férfiak 3%-ánál. Négy száz recidiváló gliomás eset adatait áttekintve 4-es súlyossági fokú neutropenia a nők 8%-ánál lépett fel a férfiak 4%-ához képest, és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia a nők 8%-ánál jelentkezett a férfiak 3%-ához képest a terápia első ciklusa során. Kétszáznyolcvannyolc, újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő betegen végzett klinikai vizsgálat során 4-es súlyossági fokú neutropenia a nők 3%-ánál lépett fel a férfiak 0%-ához képest, és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia a nők 1%-ánál jelentkezett a férfiak 0%-ához képest a terápia első ciklusa során.

## Gyermekek és serdülők

Végeztek vizsgálatokat szájon át adott TMZ-vel, kiújult agytörzsi glioblasztómában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3-18 éves), olyan adagolási séma szerint, melyben 5 napon át naponta adagolták a gyógyszert 28 naponként. A korlátozott mennyiségű adatok ellenére a gyermekeknél észlelt tolerancia várhatóan a felnőttekéhez hasonló. A TMZ biztonságosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

## Klinikai vizsgálati tapasztalatok az iv.kezeléssel

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz megfelelő adagú Temodal kemény kapszulákkal egyenértékű TMZ adagot, valamint TMZ és MTIC (az aktív metabolit) expozíciót biztosít (lásd 5.2 pont). Két vizsgálat esetében (n=35) a következő, kezeléssel valószínűleg összefüggő mellékhatásokat jelentettek az intravénás gyógyszerforma kapcsán, melyeket Temodal kemény kapszulákat alkalmazó vizsgálatok esetén nem jelentettek: fájdalom, irritáció, viszketés, melegség érzés, duzzanat és erythema, továbbá haematoma az injekció helyén.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikailag az 500, 750, 1000 és 1250 mg/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeknél. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében előfordult, de a magasabb dózisok esetén ez várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, pyrexiaát, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Beszámoltak olyan betegekről, akik az előírt adagot több mint 5 napon keresztül (legfeljebb 64 napig) szedték, melynek során a nemkívánatos események között csontvelő-szuppressziót jelentettek fertőzéssel vagy a nélkül, mely esetenként súlyos és elhúzódó és fatális kimenetelű volt. Túlادagolás esetén hematológiai ellenőrzés szükséges. Szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek – Egyéb alkiláló szerek, ATC kód: L01A X03

## Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiai pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a metilezett melléktermék rendellenes reparációja is.

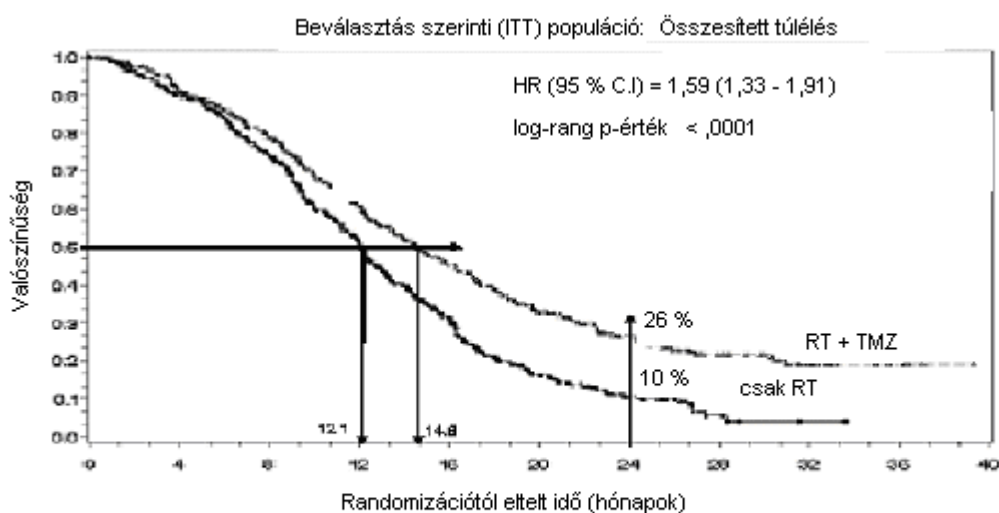
## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

573 beteget randomizáltak TMZ + RT-ben részesülő (n=287), illetve kizárólag RT-ben részesülő (n=286) csoportba. A TMZ + RT csoport betegei az RT első napjától az utolsó napjáig, 42 napon át (maximum 49 napon keresztül), napi egyszeri TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusonként, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-ben részesült. Mind az RT, mind a kombinált RT és TMZ-kezelés alatt követelmény volt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) profilaxis.

Az utánkövetés időszaka alatt a kizárólag RT-ben részesülő csoport 282 betege közül 161-nél (57%) alkalmaztak utólagos TMZ-kezelést, míg a TMZ + RT kombinációjában részesülő 277 (22%) beteg közül 62-nél volt erre szükség.

Az összesített túlélés tekintetében a kockázati arány (hazard ratio=HR) a TMZ-t kapott betegek javára 1,59 volt (HR = 1,33 – 1,91; CI 95%) (log-rang p < 0,0001). A 2 éves, illetve annál hosszabb túlélés becsült valószínűsége az RT + TMZ csoport esetében nagyobb (26% a 10%-hoz képest). Az újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő betegek esetében az RT mellett kísérőterápiaként, majd ezt követően monoterápiaként alkalmazott TMZ statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a túlélést a kizárólag RT alkalmazása esetén tapasztalható túléléshez képest (1. ábra).



1. ábra Az összesített túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék (Beválasztás szerinti populáció)

A vizsgálat eredményei nem voltak egységesek a rossz teljesítési státusszal (WHO PS=2, n=70) rendelkező betegekből képzett alcsoportra vonatkoztatva, amely esetén az összesített túlélés és a progresszióig eltelt idő mindkét karra vonatkozóan hasonló volt. E betegcsoport esetében azonban úgy tűnik, hogy elfogadhatatlan rizikó nem volt jelen.

### Recidiváló vagy progrediáló malignus glioma

Azokra a glioblastoma multiforbéban szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító vizsgálat volt (29% kapott előzőleg kemoterápiát), a másikban 225 betegen végeztek randomizált, aktív kontrollos vizsgálatot TMZ-vel és procarbazzinnal (előzetesen 67%-uk kapott nitrosourea alapú kemoterápiát). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amit MRI vizsgálattal vagy a neurológiai státusz romlásával határoztak meg. A nem összehasonlító vizsgálatban a PFS 6 hónap után 19% volt, a progressziómentes túlélés középértéke 2,1 hónap, és a teljes túlélés középértéke 5,4 hónap volt. Az objektív válaszarány az MRI felvételek alapján 8% volt.

A randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban a PFS a 6. hónapban szignifikánsan nagyobb volt TMZ-vel, mint procarbazzinnal (21% vs 8% -  $\chi^2 p = 0,008$ ), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang  $p = 0,0063$ ). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang  $p = 0,33$ ). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2 p = 0,019$ ). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

A neurológiai állapot romlásáig eltelt idő szempontjából a TMZ jobb volt a procarbazzinnál, és ugyanez volt észlelhető a teljesítmény-státusz romlása vonatkozásában is (csökkenés 70 Karnofsky pont alá, vagy legalább 30 pontos csökkenés). A progresszióig eltelt idő középértékei ezeken a végpontokon 0,7-2,1 hónappal hosszabbak voltak a TMZ, mint a procarbazin esetén (log-rang  $p = < 0,01 - 0,03$ ).

### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

Egy multicentrikus, II. fázisú prospektív vizsgálatban értékelték az orális TMZ biztonságosságát és hatékonyságát anaplasticus astrocytoma első relapszusában szenvedő betegeknél, a 6 hónapos PFS 46%-os volt. A PFS középértéke 5,4 hónap volt. A teljes túlélés középértéke 14,6 hónap volt. A válaszarány a központi értékelő rendszer alapján 35% volt (13 teljes válasz [complete response - CR] és 43 részleges válasz [partial response - PR]) a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban  $n=162$ . 43 betegnél stabil betegséget figyeltek meg. A 6 hónapos eseménymentes túlélés az ITT populációban 44% volt, az eseménymentes túlélés középértéke 4,6 hónap volt, ami hasonló a progressziómentes túlélés esetében kapott eredményhez. A megfelelő szövetetani populáció esetében a hatékonysági eredmények hasonlóak voltak. A radiológiailag objektív válasz vagy a progressziómentes állapot fenntartása jelentősen összefüggött az életminőség fennmaradásával vagy javulásával.

### Gyermekek és serdülők

A szájon át alkalmazott TMZ-t vizsgálták recidiváló agytörzsi gliomában vagy recidiváló, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3-18 éves kor között), a 28 naponként, 5 napon át, napi adagolást előíró sémát alkalmazva. A TMZ-re kialakuló tolerancia hasonló, mint a felnőttek esetében.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A TMZ fiziológiás pH-értéken spontán hidrolizál 3-metil-(triazén-1-il)imidazol-4-karboxamiddá (MTIC), az aktív molekulává. A MTIC spontán hidrolizálódik 5-amino-imidazol-4-karboxamiddá (AIC), mely a purin- és nukleinsav-bioszintézis ismert köztiterméke, és metilhidrazinná, mely feltehetőleg az aktív alkilálószer. A MTIC citotoxicitása valószínűleg elsősorban a DNS, főképp a guanin O<sup>6</sup> és N<sup>7</sup>-es pozíciójának alkilálásából adódik. A TMZ görbe alatti területéhez viszonyítva a MTIC-expozíció kb. 2,4%-ra, az AIC expozíció pedig 23%-ra tehető. *In vivo* a MTIC felezési ideje ( $t_{1/2}$ ), hasonlóan a TMZ felezési idejéhez, 1,8 óra.

Egy az orális és az intravénás TMZ farmakokinetikájával kapcsolatos nyílt, kétszeresen keresztezett bioekvivalencia vizsgálatban, melyet primer KIR malignitásban szenvedő betegeken végeztek, a Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítmény 150 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 90 perces infúzióban adva egyenértékűnek bizonyult a Temodal kapszulával a TMZ és MTIC C<sub>max</sub> és AUC tekintetében. A 90 perces infúziót követően a TMZ és MTIC átlagos C<sub>max</sub> értékei sorrendben 7,4 µg/ml és 320 ng/ml voltak. A TMZ és MTIC átlagos AUC (0 → ∞) értékei sorrendben 25 µg·h/ml és 1004 ng·h/ml voltak.

### Felszívódás

Felnőtt betegeknél orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúcskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a székklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

A TMZ fehérjekötődése alacsony (10-20%), és így a magas fehérjekötődésű szerekkel kölcsönhatás nem várható.

Az emberi PET vizsgálatok és a preklinikai adatok arra utalnak, hogy a TMZ gyorsan átjut a vér-agy gáton, és megjelenik a cerebrospinalis folyadékban. Ezt egy betegnél igazolták; a cerebrospinalis folyadék expozíció a TMZ AUC-je alapján körülbelül 30%-a a plazmáénak, ami megfelel az állatkísérletek adatainak.

### Elimináció

A plazma felezési idő (t<sub>1/2</sub>) körülbelül 1,8 óra. A <sup>14</sup>C elimináció főként a veséken át történik. Orális adást követően az adag körülbelül 5-10%-a ürül változatlanul a vizelettel 24 óra után, a fennmaradó rész temozolomid-sav, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) vagy azonosíthatatlan poláros metabolitok formájában választódik ki.

A plazmakoncentráció dóziszfüggő módon nő. A plazma clearance, a megoszlási térfogat és a felezési idő a dózistól független.

### Különleges betegcsoportok

A TMZ populációalapú farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a plazma TMZ clearance-e független az életkortól, vesefunkciótól vagy dohányzástól. Egy másik, önálló farmakokinetikai vizsgálatban az enyhe vagy mérsékelt májelégtelenségben szenvedő betegek plazma farmakokinetikai profilja hasonló volt a normál májműködésű betegeknél megfigyelthez.

Gyermekgyógyászati betegeknél nagyobb volt az AUC, mint felnőtteknél, azonban a maximális tolerálható dózis (MTD) 1000 mg/m<sup>2</sup> volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy ciklusból (5 nap adagolás, 23 nap kezelési szünet), 3 és 6 ciklusból álló toxicitási vizsgálatokat végeztek patkányoknál és kutyáknál. A toxicitás elsődleges célpontja a csontvelő, a lymphoreticularis rendszer, a herék, a gyomor-bélrendszer, és nagyobb adagoknál, amelyek a vizsgált patkányok és kutyák 60-100%-ánál halálosak voltak, a retina degenerációja alakult ki. A legtöbb toxicitási reakció reverzibilis volt, kivéve a hím reproduktív szervekre kifejtett mellékhatásokat és a retina degenerációját. Mivel azonban a retina degenerációt okozó adagok a letális dózistartományba estek, és hasonló hatást a klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, ennek az eredménynek valószínűleg nincs klinikai jelentősége.

A TMZ embriotoxikus, teratogén és genotoxikus alkiláló szer. A TMZ sokkal toxikusabb patkányokra és kutyákra, mint emberre, és a klinikai adagok megközelítik a patkányok és kutyák minimális halálos adagját. Számos daganatot, közöttük emlődaganatot, a bőr keratocanthomáját és basalsejtes adenomát figyeltek meg a patkányokon végzett, 6 ciklusból álló vizsgálatokban, míg a kutya vizsgálatok során



sem daganatos, sem precancerosus elváltozásokat nem észleltek. Úgy tűnik, hogy a patkányok különösen érzékenyek a TMZ onkogén hatása iránt, és az első daganatok az adagolás megkezdését követően 3 hónapon belül jelentkeznek. Ez a latenciaidő nagyon rövid, még egy alkalmas esetben is.

Az Ames/szalmonella és Humán Perifériás Lymphocyta (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

Az intravénás gyógyszerforma az injekció beadásának helyén nyulaknál és patkányoknál egyaránt helyi irritációt okozott. Az irritáció átmeneti volt és következményeképp nem alakult ki tartós szövetskárosodás.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit (E421)  
Treonin  
Poliszorbát 80  
Nátrium-citrát (pH beállításához)  
Tömény sósav (pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Felbontatlan injekciós üveg: 4 év

Feloldás után:

Feloldás után a készítmény kémiai és fizikai, használat közbeni stabilitása 25°C-on 14 óra volt, beleértve az infúzió időtartamát is.

Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C – 8°C hőmérsékleten, hacsak a feloldás nem kontrollált és validált, aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 C- 8 C) tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Áttetsző, I-es típusú, brómbutil gumidugós injekciós üveg alumínium kupakkal és barackszínű lepattintható fedéllel. Injekciós üvegenként 100 mg TMZ-ot tartalmaz.

A Temodal 2,5 mg/ml injekciós üveges kiszerelésben kerül forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt körültekintően kell kezelni. Kesztyű és aszeptikus eljárás használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temodal 2,5 mg/ml-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

Minden egyes injekciós üveg tartalmát 41 ml sterilizált, injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A keletkezett oldat 2,5 mg/ml TMZ-t tartalmaz. Az injekciós üvegeket nem szabad felrázni, csak finoman, körkörösén mozgatni. Az oldatot meg kell vizsgálni és olyan üveget, amelyben az oldatban lebegő részecskék láthatók nem szabad felhasználni. Legfeljebb 40 ml-nyi feloldott oldatot kell felszívni az előírt összdózis eléréséig és átfecskendezni egy üres 250 ml-es infúziószákba (PVC vagy poliolefin). A pumpa szerelékét a zsákhoz kell csatlakoztatni, a szerelékét légteleníteni, majd a zárókupakot visszahelyezni. A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt **kizárólag** intravénásan szabad alkalmazni, 90 perces infundálási időtartamban.

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítmény beadható 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval ugyanazon infúziós szerelék alkalmazva. Dextróz oldatokkal inkompatibilis. További adatok hiányában ezt a gyógyszerkészítményt tilos egyéb gyógyszerkészítményekkel keverni vagy ugyanazon infúziós szerelék alkalmazva beadni.

Ez a készítmény egyszer használatos termék. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/023

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. január 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. december 17.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgium

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL 5 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 5 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### Sejtkárosító hatású.

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/024 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/025 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL 20 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 20 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### Sejtkárosító hatású.

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/013 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/014 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL100 mg  
KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 100 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### Sejtkárosító hatású.

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/015 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/016 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL 140 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 140 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

140 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### **Sejtkárosító hatású.**

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/017 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/018 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 140 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL 180 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 180 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### **Sejtkárosító hatású.**

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/019 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/020 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 180 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, MELY 5 VAGY 20 DB EGYENKÉNT TASAKBA ZÁRT TEMODAL 250 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 250 mg kemény kapszula  
temozolomid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg temozolomidot tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula tasakokban  
20 kemény kapszula tasakokban

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### Sejtkárosító hatású.

Ne nyissa fel, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát, egészben nyelje le. Ha a kapszula megsérült, annak tartalma ne érjen a bőréhez, szeméhez vagy orrához.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/021 (5 kemény kapszula)  
EU/1/98/096/022 (20 kemény kapszula)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Temodal 250 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 5 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 5 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 20 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 20 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 100 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 100 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 140 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 140 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 180 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 180 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK, MELY 1 DB TEMODAL 250 mg KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Temodal 250 mg kapszula  
temozolomidum  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 100 mg temozolomidot tartalmaz.  
Feloldás után 1 ml oldatos infúzió 2,5 mg temozolomidot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit (E421), treonin, poliszorbát 80, nátrium-citrát, tömény sósav pH beállításhoz.  
A nátriummal kapcsolatosan további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg 100 mg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intravénás alkalmazásra.  
Egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**Sejtkárosító hatású.**

Ne kerüljön a bőrére, szemébe vagy orrába.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldás után, 25°C-on tartva, az infúzió idejét is beleszámítva, 14 órán belül használja fel.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/023

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 100 mg temozolomidot tartalmaz.  
Feloldás után 1 ml oldatos infúzió 2,5 mg-ot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), treonin, poliszorbát 80, nátrium-citrát, és sósav.  
A nátriummal kapcsolatosan további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz  
100 mg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.  
Egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**Sejtkárosító hatású.**  
Ne kerüljön a bőrére, szemébe, orrába.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldás után, 25°C-on tartva, az infúzió idejét is beleszámítva, 14 órán belül használja fel.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/98/096/023

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Temodal 5 mg kemény kapszula**  
**Temodal 20 mg kemény kapszula**  
**Temodal 100 mg kemény kapszula**  
**Temodal 140 mg kemény kapszula**  
**Temodal 180 mg kemény kapszula**  
**Temodal 250 mg kemény kapszula**  
temozolomid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakszemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakszembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Temodal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Temodal szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Temodal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Temodal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Temodal és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Temodal a temozolomid nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer egy daganatellenes szer.

A Temodal-t az agydaganatok speciális típusainak kezelésére alkalmazzák:

- felnőtteknél, újonnan diagnosztizált glioblasztóma multiforme esetén sugárkezeléssel kombinálva (kombinációs kezelési fázis), illetve azt követően, önmagában (monoterápiás kezelési fázis).
- 3 évesnél idősebb gyermekeknél és felnőtteknél, malignus glióma, például glioblasztóma multiforme vagy anaplasztikus asztrocitóma esetén. A Temodal-t ezeknél a daganatoknál abban az esetben alkalmazzák, ha azok a hagyományos kezelést követően kiújulnak vagy súlyosbodnak.

### **2. Tudnivalók a Temodal szedése előtt**

#### **Ne szedje a Temodal-t:**

- ha allergiás a temozolomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek korábban allergiás reakciója volt dakarbazinra (egy daganatellenes gyógyszer, melyet DTIC-nek is neveznek). Az allergiás reakció jelei lehetnek a viszketés, légszomj vagy nehézlégzés, arc, ajkak, nyelv, torok feldagadása.
- ha bizonyos típusú vörsejtek száma, mint például a fehérvörsejtek vagy a vérlemezkék száma, jelentősen csökkent Önél (mieloszuppresszió). Ezek a sejtek fontosak a fertőzések leküzdéséhez és a megfelelő vérárvadáshoz. Kezelőorvosa a kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy ezekből a sejtekből elegendő mennyiség van-e az Ön vérében.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Temodal szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- mert szoros megfigyelés alatt kell Önt tartani annak érdekében, hogy ne alakuljon a tüdőgyulladás egy súlyos formája, a *Pneumocystis jirovecii* tüdőgyulladás (PCP). Ha Ön újonnan diagnosztizált beteg (glioblasztóma multiforme), lehet, hogy a Temodal-t a 42 napos séma szerint kapja sugárterápiával kombinálva. Ebben az esetben kezelőorvosa olyan gyógyszert is fel fog írni, mely segít megelőzni a tüdőgyulladás e típusának (PCP) kialakulását.
- ha valaha volt, vagy lehet, hogy jelenleg hepatitis B fertőzése van. Ez azért van, mert a Temodal a hepatitis B ismételt aktiválódását okozhatja, amely néhány esetben halálos lehet. Mielőtt elkezdődik a kezelés, a kezelőorvos gondosan ellenőrizni fogja a betegeknél ennek a fertőzésnek a tüneteit.
- ha Ön vérszegény (anémiás), alacsony a fehérvérsejtszáma és vérlemezkeszáma vagy véralvadási problémái vannak a kezelés megkezdése előtt, vagy ha ezek a kezelés alatt alakulnak ki. Lehet, hogy kezelőorvosa az Ön gyógyszeradagjának csökkentése, a kezelés megszakítása, illetve leállításavagy megváltoztatása mellett dönt. Az is előfordulhat, hogy Önnek más kezelésre is szüksége lesz. Néhány esetben szükség lehet a Temodal-kezelés leállítására. Gyakran fognak Önnél vérvizsgálatot végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék a Temodal vérsejtekre kifejtett mellékhatásait.
- mert kis valószínűséggel a vérsejtek egyéb elváltozásai is előfordulhatnak Önnél, köztük a fehérvérűség is.
- ha hányingere van és/vagy hány, melyek nagyon gyakori velejárói a Temodal-kezelésnek (lásd 4. pont), kezelőorvosa felírhat Önnek olyan gyógyszert (hányáscsillapítót), amely segít megelőzni a hányást.  
Ha Ön gyakran hány a kezelés előtt vagy alatt, kérdezze meg kezelőorvosát, mikor érdemes a Temodal-t bevennie ahhoz, hogy a hányás a legkisebb valószínűséggel forduljon elő. Ha az első adag bevitelét követően hányna, akkor a második adagot aznap ne vegye be.
- amennyiben lázas lesz, vagy fertőzésre utaló panaszai jelentkeznek, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.
- amennyiben Ön 70 évesnél idősebb, nagyobb valószínűséggel fordulhat elő fertőzés, véraláfutás vagy vérzés.
- amennyiben máj- vagy vesebetegségben szenved, az Ön Temodal adagját valószínűleg módosítani kell.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszer nem adható 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert azt még nem vizsgálták. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre olyan, 3 évesnél idősebb betegekkel kapcsolatban, akik Temodal-t szedtek.

### **Egyéb gyógyszerek és a Temodal**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ez azért szükséges, mert terhessége alatt tilos Temodal-kezelést kapnia, kivéve, ha kezelőorvosa szerint Önnek erre egyértelműen szüksége van.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a Temodal-kezelés során és legalább 6 hónapon át a kezelés után.

A szoptatást a Temodal-kezelés alatt abba kell hagyni.

### **Férfiak nemzőképessége**

A Temodal-kezelés végleges terméketlenséget okozhat. A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni, valamint ne vállaljanak gyermeknemzést a kezelés befejezését követően legalább 3 hónapon át. A kezelés előtt javasolt, hogy kérjenek tanácsot a hímivarsejtek tárolására vonatkozóan.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Temodal fáradttá vagy álmosná teheti Önt. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, illetve ne kerékpározzon addig, ameddig nem tudja, hogyan hat Önre ez a gyógyszer (lásd 4. pont).

### **A Temodal laktózt tartalmaz**

A készítmény laktózt tartalmaz (egy cukorféle). Amennyiben kezelőorvosa már korábban figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A Temodal nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Temodal-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Adagolás és a kezelés időtartama

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek szükséges Temodal adagot. Ezt az Ön testméretei (magasság és testsúly) alapján fogja meghatározni, valamint az alapján, hogy kiújult daganatról van-e szó, és hogy Ön korábban kapott-e már kemoterápiát.

Lehet, hogy egyéb gyógyszert is fog kapni (hányáscsillapítót), amit a Temodal előtt és/vagy után kell bevenni, hogy a hányingert és hányást megelőzzék vagy kezeljék.

### *Glioblasztóma multiforbán szenvedő újonnan diagnosztizált betegek:*

Amennyiben Ön újonnan diagnosztizált beteg, a kezelés két fázisban fog zajlani:

- a sugárterápiával kombinált kezelés először (kombinációs fázis)
- melyet a csak Temodal-lal végzett kezelés követ (monoterápiás fázis).

A kombinációs fázis során kezelőorvosa a Temodal-kezelést 75 mg/m<sup>2</sup> adagban fogja kezdeni (szokásos adag). Ön ezt az adagot fogja szedni minden nap, 42 napon keresztül (legfeljebb 49 napig), sugárkezeléssel kombinálva. Vérsejtszámától és/vagy attól függően, hogy a kombinációs fázis során Ön mennyire tolerálja a gyógyszert, a Temodal adását elhalaszthatják, illetve a kezelést megszakíthatják.

Amint a sugárkezelés befejeződött, 4 hétre megszakítja a kezelést. Ez lehetőséget ad szervezetének a regenerálódásra.

Ezt követően fogja elkezdni a monoterápiás fázist.

A monoterápiás fázis során a Temodal adagja és alkalmazásának módja eltér a kombinációs fázisétól. Kezelőorvosa fogja meghatározni a pontos adagot. Akár 6 kezelési ciklusra is szükség lehet.

Minden ciklus 28 napig tart. Önmagában fogja szedni a Temodal-t, naponta, minden ciklus első 5 napján (ezek az „adagolási napok”). Az első adag 150 mg/m<sup>2</sup> lesz. Ezt 23 Temodal-mentes nap követi. Ez így összesen 28 nap, azaz egy kezelési ciklus hossza.

A 28. nap után kezdődik a következő ciklus. Ismét naponta kell bevennie a Temodal-t 5 napig, majd újra 23 Temodal-mentes nap következik. Vérsejtszámától és attól függően, hogy az egyes ciklusok során Ön mennyire tolerálja a gyógyszert, a Temodal adagját módosíthatják, adását elhalaszthatják, illetve a kezelést leállíthatják.

### *Kiújult, illetve súlyosbodó tumorokban szenvedő (malignus glióma, mint pl. glioblasztóma multiforbé vagy anaplasztikus asztrocitóma), csak Temodal-t szedő betegek:*

A Temodal kezelési ciklusa 28 napos.

Ön az első 5 napon, naponta egyszer fogja bevenni a Temodal-t. A napi adag attól függ, hogy Ön korábban kapott-e már kemoterápiát, vagy sem.



Amennyiben korábban nem részesült kemoterápiában, az Ön Temodal adagja az első 5 nap során napi 200 mg/m<sup>2</sup> lesz. Amennyiben korábban már részesült kemoterápiában, akkor az Ön Temodal adagja az első 5 nap során napi 150 mg/m<sup>2</sup> lesz.

Ezután 23 Temodal-mentes nap következik. Ez így összesen 28 nap, azaz egy kezelési ciklus hossza.

A 28. nap után elkezdődik a következő ciklus. Ismét naponta fogja kapni a Temodal-t 5 napig, majd újra 23 Temodal-mentes nap következik.

Minden kezelési ciklus előtt vérvizsgálatot végeznek annak meghatározására, hogy a Temodal adagját kell-e módosítani. Vérvizsgálatának eredményétől függően kezelőorvosa módosíthatja az Ön következő kezelési ciklusának adagját.

### Hogyan kell szedni a Temodal-t

Előírt Temodal adagját naponta egyszer vegye be, lehetőleg minden nap ugyanabban az időben.

A kapszulákat éhgyomorra vegye be, például legalább egy órával a tervezett reggeli előtt.

A kapszulá(ka)t egy pohár vízzel, egészben nyelje le. Ne nyissa fel, ne törje össze, vagy ne rágja szét a kapszulákat. Ha a kapszula megsérül, vigyázzon, hogy a benne található por ne kerüljön a bőrére, szemébe vagy orrába. Ha véletlenül mégis szemébe vagy orrába kerülne, alaposan öblítse le az érintett területet vízzel.

Előírt adagjától függően lehet, hogy Önnek egyszerre több kapszulát is be kell vennie, akár különböző hatáserősségűeket is (hatóanyag tartalom mg-ban). A kapszulasapka színe az egyes hatáserősségeknél eltérő (lásd az alábbi táblázatban).

Hatáserősség	Kapszulasapka színe
Temodal <b>5 mg</b> kemény kapszula	zöld
Temodal <b>20 mg</b> kemény kapszula	sárga
Temodal <b>100 mg</b> kemény kapszula	rózsaszín
Temodal <b>140 mg</b> kemény kapszula	kék
Temodal <b>180 mg</b> kemény kapszula	narancs
Temodal <b>250 mg</b> kemény kapszula	fehér

Bizonyosodjon meg arról, hogy pontosan megértette és emlékszik a következőkre:

- hány kapszulát kell bevennie minden egyes adagolási napon. Kérje meg kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt, hogy írja le (a szint is jelezve).
- mely napokon kell a gyógyszert bevennie.

Minden egyes új kezelési ciklus megkezdése előtt beszélje meg a gyógyszer adagolását a kezelőorvosával, mivel előfordulhat, hogy az különbözni fog a megelőző ciklustól.

A Temodal-t mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Nagyon fontos, hogy amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. A pontatlan gyógyszeradagolás komolyan károsíthatja az egészségét.

### **Ha az előírtnál több Temodal-t vett be**

Ha véletlenül több Temodal-t vett be, mint amennyit kellett volna, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **Ha elfelejtette bevenni a Temodal-t**

Amilyen hamar csak lehet, még ugyanazon a napon vegye be a kimaradt adagot. Ha már egy egész nap eltelt, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a teendő. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, csak ha erre kezelőorvosa utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél az alábbiak közül bármelyik jelentkezik:**

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció (csalánkiütés, nehézlégzés vagy egyéb légzési rendellenesség),
- csillapíthatatlan vérzés,
- görcsök,
- láz,
- hidegrázás,
- súlyos, nem múló fejfájás.

A Temodal-kezelés csökkentheti bizonyos vörsejtek számát. Ez véraláfutást vagy vérzés gyakoribb kialakulását, vérszegénységet (anémiát), lázat és a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképeséget okozhat. A vörsejtek számának csökkenése általában átmeneti. Néhány esetben azonban lehet elhúzódó, mely a vérszegénység egy nagyon súlyos formájának kialakulásához (aplasztikus anémia) vezethet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképének változását, és ő határozza meg, hogy szükséges-e speciális kezelés. Néhány esetben szükség lehet a Temodal adagjának csökkentésére, vagy a kezelés leállítására.

A jelentett további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra:

**Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

- étvágytalanság, beszédzavar, fejfájás
- hányás, hányinger, hasmenés, székrekedés
- kiütés, hajhullás
- fáradtság

**Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- fertőzések, szájüregi fertőzések
- csökkent vörsejtszám (csökkent neutrofilejtszám, csökkent limfocitaszám, csökkent vérlemezke-szám)
- allergiás reakció
- vércukorszint-emelkedés
- memóriazavar, depresszió, szorongás, zavartság, elalvási képtelenség vagy álmatlanság
- egyensúly- és koordinációs zavar
- koncentrációzavar, a szellemi állapot, illetve az éberség megváltozása, feledékenység
- szédülés, érzékszavar, bizsergő érzés, remegés, ízérzési zavar
- részleges látásvesztés, látási rendellenesség, kettőslátás, szemfájdalom
- sükettség, fülcsengés, fülfájás
- vérrögképződés a tüdőben vagy az alsó végtagokban, magas vérnyomás
- tüdőgyulladás, légszomj, hörghurut, köhögés, orrmelléküreg-gyulladás
- gyomortáji vagy hasi fájdalom, émelygés/gyomorégés, nyelési nehézség
- bőrszárazság, viszketés
- izomkárosodás, izomgyengeség, izomsajgás és izomfájdalom
- ízületi fájdalom, hátfájás
- gyakori vizelés, vizelet-visszatartási nehézség
- láz, influenzaszerű tünetek, fájdalom, rossz közérzet, megfázás vagy influenza
- vízvisszatartás, lábdagadás
- a májenzimek szintjének megemelkedése

- fogyás, súlygyarapodás
- sugárkárosodás

**Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- agyi fertőzés (herpeszes agyvelőgyulladás), beleértve a halálos eseteket is
- sebfertőzés
- új vagy kiújult citomegalovírus fertőzések
- kiújult hepatitisz B vírusfertőzések
- másodlagos daganatok, köztük fehérvérűség (leukémia)
- csökkent vörösvérsejtszám (pancitopénia, anémia, leukopénia)
- vörös foltok a bőr alatt
- diabétesz inszpidus (a tünetek közé tartozik a nagy mennyiségű vizeletürítés és a szomjúságérzés), a vér alacsony káliumszintje
- hangulatingadozások, hallucináció
- részleges bénulás, a szaglás megváltozása
- halláskárosodás, középfülgyulladás
- szívdobogásérzés (a szív dobbanásainak érzése), hőkullámok
- gyomorfeszülés, széklet tartási nehézség, aranyér, szájszárazság
- májgyulladás és májkárosodás (beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenséget is), epepangás, emelkedett bilirubinszint
- testszerte, illetve a szájüregben jelentkező hólyagok; bőrhámlás, bőrkiütés, a bőr fájdalmas kivörösödése, a bőr duzzanatával járó súlyos bőrkiütés (beleértve a tenyereken és a talpakon jelentkezőket is)
- fokozott érzékenység a napfényel szemben, csalánkiütés, fokozott verejtékezés, a bőrszín megváltozása
- vizelési nehézség
- hüvelyi vérzés, hüvelyi irritáció, menstruáció kimaradása, illetve erős menstruációs vérzés, emlőfájdalom, merevedési zavar
- reszketés, arcpuffadás, a nyelv elszíneződése, szomjúság, fogbetegség
- szemszárazság

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Temodal-t tárolni?**

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó, lehetőleg zárt szekrényben. A gyógyszer véletlen bevétele gyermekeknél halálos lehet.

A tasakon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Közölje gyógyszerészével, ha a kapszulák küllemében bármilyen eltérést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Temodal?

A készítmény hatóanyaga a temozolomid.

*Temodal 5 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 5 mg temozolomidot tartalmaz.

*Temodal 20 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 20 mg temozolomidot tartalmaz.

*Temodal 100 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 100 mg temozolomidot tartalmaz.

*Temodal 140 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 140 mg temozolomidot tartalmaz.

*Temodal 180 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 180 mg temozolomidot tartalmaz.

*Temodal 250 mg kemény kapszula:* Minden kapszula 250 mg temozolomidot tartalmaz.

Az egyéb összetevők a következők:

#### kapszulatartalom:

vízmentes laktóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, karboximetil-keményítő-nátrium A típus, borkősav, sztearinsav (lásd 2. pont „A Temodal laktózt tartalmaz”).

#### kapszulahéj:

*Temodal 5 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E 172), indigókármin (E 132).

*Temodal 20 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E 172).

*Temodal 100 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát, vörös vas-oxid (E 172).

*Temodal 140 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát, indigókármin (E 132).

*Temodal 180 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E 172) és vörös vas-oxid (E 172).

*Temodal 250 mg kemény kapszula:* zselatin, titán-dioxid (E 171), nátrium-lauril-szulfát.

#### jelölőfesték:

sellakk, propilénlikol (E 1520), tisztított víz, ammónium-hidroxid, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E 172).

### Milyen a Temodal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

*Temodal 5 mg kemény kapszula:* alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan zöld színű, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „5 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

*Temodal 20 mg kemény kapszula:* alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan sárga színű, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „20 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

*Temodal 100 mg kemény kapszula:* alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan rózsaszínű, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „100 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

*Temodal 140 mg kemény kapszula:* alsó része átlátszatlan fehér, felső része kék színű, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „140 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

*Temodal 180 mg kemény kapszula:* alsó része átlátszatlan fehér, felső része átlátszatlan narancssárga, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „180 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

*Temodal 250 mg kemény kapszula:* alsó és felső része átlátszatlan fehér színű, és fekete színű jelöléssel van ellátva. A felső részre „TEMODAL” felirat, az alsó részre „250 mg”, a Schering-Plough logó és két sáv van nyomtatva.

A szájon át szedendő kemény kapszulák (kapszulák) 5, illetve 20, egyenként tasakba zárt kapszulát tartalmazó dobozban kerülnek kiszerezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

**Gyártó**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgium

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel:+32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz temozolomid

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Temodal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Temodal alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Temodal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Temodal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Temodal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Temodal a temozolomid nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer egy daganatellenes szer.

A Temodal-t az agydaganatok speciális típusainak kezelésére alkalmazzák:

- felnőtteknél, újonnan diagnosztizált glioblasztóma multiforme esetén sugárkezeléssel kombinálva (kombinációs kezelési fázis), illetve azt követően, önmagában (monoterápiás kezelési fázis).
- 3 évesnél idősebb gyermekeknél és felnőtteknél, malignus glióma, például glioblasztóma multiforme vagy anaplasztikus asztrocitóma esetén. A Temodal-t ezeknél a daganatoknál abban az esetben alkalmazzák, ha azok a hagyományos kezelést követően kiújulnak vagy súlyosbodnak.

#### 2. Tudnivalók a Temodal alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Temodal-t:

- ha allergiás a temozolomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek korábban allergiás reakciója volt dakarbazinra (egy daganatellenes gyógyszer, melyet DTIC-nek is neveznek). Az allergiás reakció jelei lehetnek a viszketés, légszomj vagy nehézlégzés, arc, ajkak, nyelv, torok feldagadása.
- ha bizonyos típusú vörsejtek száma, mint például a fehérvörsejtek vagy a vérlemezkék száma, jelentősen csökkent Önnél (mieloszuppresszió). Ezek a sejtek fontosak a fertőzések leküzdéséhez és a megfelelő véralvadáshoz. Kezelőorvosa a kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy ezekből a sejtekből elegendő mennyiség van-e az Ön vérében.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Temodal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- mert szoros megfigyelés alatt kell Önt tartani annak érdekében, hogy ne alakuljon a tüdőgyulladás egy súlyos formája, a *Pneumocystis jirovecii* tüdőgyulladás (PCP).
- ha valaha volt, vagy lehet, hogy jelenleg hepatitis B fertőzése van. Ez azért van, mert a Temodal a hepatitis B ismételt aktiválódását okozhatja, amely néhány esetben halálos lehet. Mielőtt

elkezdődik a kezelés, a kezelőorvos gondosan ellenőrizni fogja a betegeknél ennek a fertőzésnek a tüneteit.

Ha Ön újonnan diagnosztizált beteg (glioblasztóma multiforme), lehet, hogy a Temodal-t a 42 napos séma szerint kapja sugárterápiával kombinálva. Ebben az esetben kezelőorvosa olyan gyógyszert is fel fog írni, mely segít megelőzni a tüdőgyulladás e típusának (PCP) kialakulását.

- ha Ön vérszegény (anémiás), alacsony a fehérvérsejtszáma és vérlemezkesszáma vagy véralvadási problémái vannak a kezelés megkezdése előtt, vagy ha ezek a kezelés alatt alakulnak ki. Lehet, hogy kezelőorvosa az Ön gyógyszeradagjának csökkentése, a kezelés megszakítása, illetve leállítása, vagy megváltoztatása mellett dönt. Az is előfordulhat, hogy Önnek más kezelésre is szüksége lesz. Néhány esetben szükség lehet a Temodal-kezelés leállítására. Gyakran fognak Önnél vérvizsgálatot végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék a Temodal vérsejtekre kifejtett mellékhatásait.
- mert kis valószínűséggel a vérsejtek egyéb elváltozásai is előfordulhatnak Önnél, köztük a fehérvérűség is.
- ha hányingere van és/vagy hány, melyek nagyon gyakori velejárói a Temodal-kezelésnek (lásd 4. pont), kezelőorvosa felírhat Önnek olyan gyógyszert, amely segít megelőzni a hányást.
- amennyiben lázas lesz, vagy fertőzésre utaló panaszai jelentkeznek, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.
- amennyiben Ön 70 évesnél idősebb, nagyobb valószínűséggel fordulhat elő fertőzés, véraláfutás vagy vérzés.
- amennyiben máj- vagy vesebetegségben szenved, az Ön Temodal adagját valószínűleg módosítani kell.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszer ne adja 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert azt még nem vizsgálták. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre olyan, 3 évesnél idősebb betegekkel kapcsolatban, akik Temodal-t szedtek.

### **Egyéb gyógyszerek és a Temodal**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ez azért szükséges, mert terhessége alatt tilos Temodal-kezelést kapnia, kivéve, ha kezelőorvosa szerint Önnek erre egyértelműen szüksége van.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a Temodal-kezelés során és legalább 6 hónapon át a kezelés után.

A szoptatást a Temodal-kezelés alatt abba kell hagynia.

### **Férfiak nemzőképessége**

A Temodal-kezelés végleges terméketlenséget okozhat. A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni, valamint ne vállaljanak gyermeknemzést a kezelés befejezését követően legalább 3 hónapon át. A kezelés előtt javasolt, hogy kérjenek tanácsot a hímvasejtek tárolására vonatkozóan.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Temodal fáradttá vagy álmosá teheti Önt. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, illetve ne kerékpározzon addig, ameddig nem tudja, hogyan hat Önre ez a gyógyszer (lásd 4. pont).

### **A Temodal nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 55,2 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,8%-ának felnőtteknél.



### 3. Hogyan kell alkalmazni a Temodal-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek szükséges Temodal adagot. Ezt az Ön testméretei (magasság és testsúly) alapján fogja meghatározni, valamint az alapján, hogy kiújult daganatról van-e szó, és hogy Ön korábban kapott-e már kemoterápiát.

Lehet, hogy egyéb gyógyszert is fog kapni (hányás-cillapítót), amit a Temodal előtt és/vagy után kell bevenni, hogy a hányingert és hányást megelőzzék vagy kezeljék.

#### Glioblasztóma multiformében szenvedő újonnan diagnosztizált betegek:

Amennyiben Ön újonnan diagnosztizált beteg, a kezelés két fázisban fog zajlani:

- a sugárterápiával kombinált kezelés először (kombinációs fázis)
- melyet a csak Temodal-lal végzett kezelés követ (monoterápiás fázis).

A kombinációs fázis során kezelőorvosa a Temodal-kezelést  $75 \text{ mg/m}^2$  adagban fogja kezdeni (szokásos adag). Ön ezt az adagot fogja kapni minden nap, 42 napon keresztül (legfeljebb 49 napig), sugárkezeléssel kombinálva. Vérsejtszámától és/vagy attól függően, hogy a kombinációs fázis során Ön mennyire tolerálja a gyógyszert, a Temodal adását elhalaszthatják, illetve a kezelést megszakíthatják.

Amint a sugárkezelés befejeződött, 4 hétre megszakítja a kezelést. Ez lehetőséget ad szervezetének a regenerálódásra.

Ezt követően fogja elkezdni a monoterápiás fázist.

A monoterápiás fázis során a Temodal adagja és alkalmazásának módja eltér a kombinációs fázisétól. Kezelőorvosa fogja meghatározni a pontos adagot.

Akár 6 kezelési ciklusra is szükség lehet. Mindegyik ciklus 28 napig tart.

Kezdetben önmagában fogja kapni a Temodal-t, naponta, minden ciklusban az első 5 napon. Az első adag  $150 \text{ mg/m}^2$  lesz. Ezt 23 Temodal-mentes nap követi. Ez így összesen 28 nap, azaz egy kezelési ciklus hossza.

A 28. nap után kezdődik a következő ciklus. Ismét naponta fogja kapni a Temodal-t öt napig, majd újra 23 Temodal-mentes nap következik. Vérsejtszámától és attól függően, hogy az egyes ciklusok során Ön mennyire tolerálja a gyógyszert, a Temodal adagját módosíthatják, adását elhalaszthatják, illetve a kezelést leállíthatják.

#### Kiújult, illetve súlyosbodó tumorokban szenvedő (malignus glióma, mint pl. glioblasztóma multiforme vagy anaplasztikus asztrocitóma), csak Temodal-t kapó betegek:

A Temodal kezelési ciklusa 28 napos.

Ön az első öt napon naponta egyszer fogja kapni a Temodal-t. A napi adag attól függ, hogy Ön korábban kapott-e már kemoterápiát, vagy sem.

Amennyiben korábban nem részesült kemoterápiában, az Ön Temodal adagja az első öt nap során napi  $200 \text{ mg/m}^2$  lesz. Amennyiben korábban már részesült kemoterápiában, akkor az Ön Temodal adagja az első öt nap során napi  $150 \text{ mg/m}^2$  lesz.

Ezután 23 Temodal-mentes nap következik. Ez így összesen 28 nap, azaz egy kezelési ciklus hossza.

A 28. nap után elkezdődik a következő ciklus. Ismét naponta fogja kapni a Temodal-t öt napig, majd újra 23 Temodal-mentes nap következik.

Minden kezelési ciklus előtt vérvizsgálatot végeznek annak meghatározására, hogy a Temodal adagját kell-e módosítani. Vérvizsgálatának eredményétől függően kezelőorvosa módosíthatja az Ön következő kezelési ciklusának adagját.

### **Hogyan adják be a Temodal-t**

Temodal-t körülbelül 90 percig tartó vénás infúzióban fogja beadni Önnek kezelőorvosa. A vénásan történő beadás az egyetlen lehetséges alkalmazási mód.

### **Ha az előírtnál több Temodal-t kapott**

Ezt a gyógyszert orvos adja be Önnek. Ebből adódóan nem valószínű, hogy a kelleténél több Temodal-t kap. Ha azonban ez mégis megtörténne, az orvos vagy az ápolónő megfelelő ellátásban részesíti Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél az alábbiak közül bármelyik jelentkezik:**

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció (csalánkiütés, nehézlégzés vagy egyéb légzési rendellenesség),
- csillapíthatatlan vérzés,
- görcsök,
- láz,
- hidegrázás,
- súlyos, nem múló fejfájás.

A Temodal-kezelés csökkentheti bizonyos vörsejtek számát. Ez véraláfutást vagy vérzés gyakoribb kialakulását, vérszegénységet (anémiát), lázat és a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképeséget okozhat. A vörsejtek számának csökkenése általában átmeneti. Néhány esetben azonban lehet elhúzódó, mely a vérszegénység egy nagyon súlyos formájának kialakulásához (aplasztikus anémia) vezethet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképének változását, és ő határozza meg, hogy szükséges-e speciális kezelés. Néhány esetben szükség lehet a Temodal adagjának csökkentésére, vagy a kezelés leállítására.

A jelentett további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

- étvágytalanság, beszédzavar, fejfájás
- hányás, hányinger, hasmenés, székrekedés
- kiütés, hajhullás
- fáradtság

### **Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- fertőzések, szájüregi fertőzések
- csökkent vörsejtszám (csökkent neutrofilejtszám, csökkent limfocitaszám, csökkent vérlemezke-szám)
- allergiás reakció
- vércukorszint-emelkedés
- memóriazavar, depresszió, szorongás, zavartság, elalvási képtelenség vagy álmatlanság
- egyensúly- és koordinációs zavar
- koncentrációzavar, a szellemi állapot, illetve az éberség megváltozása, feledékenység
- szédülés, érzékszervi zavar, bizsergő érzés, remegés, ízérzési zavar
- részleges látásvesztés, látási rendellenesség, kettős látás, szemfájdalom
- sükettség, fülcsengés, fülfájás
- vérrögképződés a tüdőben vagy az alsó végtagokban, magas vérnyomás
- tüdőgyulladás, légszomj, hörghurut, köhögés, orrmelléküreg-gyulladás

- gyomortáji vagy hasi fájdalom, émelygés/gyomorégés, nyelési nehézség
- bőrszárazság, viszketés
- izomkárosodás, izomgyengeség, izomsajgás és izomfájdalom
- ízületi fájdalom, hátfájás
- gyakori vizelet, vizelet-visszatartási nehézség
- láz, influenzaszerű tünetek, fájdalom, rossz közérzet, megfázás vagy influenza
- vízvisszatartás, lábdagadás
- a májenzimek szintjének megemelkedése
- fogyás, súlygyarapodás
- sugárkárosodás

**Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- agyi fertőzés (herpeszes agyvelőgyulladás), beleértve a halálos eseteket is
- sebfertőzés
- új vagy kiújult citomegalovírus fertőzések
- kiújult hepatitisz B vírusfertőzések
- másodlagos daganatok, köztük fehérvérűség (leukémia)
- csökkent vörösvérsejt-szám (pancitopénia, anémia, leukopénia)
- vörös foltok a bőr alatt
- diabétesz inszpidus (a tünetek közé tartozik a nagy mennyiségű vizeletürítés és a szomjúságérzés), a vér alacsony káliumszintje
- hangulatingadozások, hallucináció
- részleges bénulás, a szaglás megváltozása
- halláskárosodás, középfülgyulladás
- szívdobogásérzés (a szív dobbanásainak érzése), hőhullámok
- gyomorfeszülés, székletartási nehézség, aranyér, szájszárazság
- májgyulladás és májkárosodás (beleértve a halálos kimenetelű májelégtelenséget is), epepangás, emelkedett bilirubinszint
- testszerte, illetve a szájüregben jelentkező hólyagok; bőrhámlás, bőrkiütés, a bőr fájdalmas kivörösödése, a bőr duzzanatával járó súlyos bőrkiütés (beleértve a tenyereken és a talpakon jelentkezőket is)
- fokozott érzékenység a napfényel szemben, csalánkiütés, fokozott verejtékezés, a bőrszín megváltozása
- vizeletürítési nehézség
- hüvelyi vérzés, hüvelyi irritáció, menstruáció kimaradása, illetve erős menstruációs vérzés, emlőfájdalom, merevedési zavar
- reszketés, arcpuffadás, a nyelv elszíneződése, szomjúság, fogbetegség
- szemszárazság

Temodal por oldatos infúzióhoz

Az alábbiakban felsorolt mellékhatásokon kívül a Temodal por oldatos infúzióhoz nevű gyógyszer alkalmazása során további mellékhatások is előfordulhatnak: fájdalom, irritáció, viszketés, melegség érzés, duzzanat vagy bőrvörösség az injekció helyén; véraláfutás is (hematóma).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Temodal-t tárolni?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Amennyiben a gyógyszer már elő lett készítve infúciónak (feloldásra került), az oldat szobahőmérsékleten (25°C) legfeljebb 14 órán át tárolható, beleértve az infúzió időtartamát is. Az elkészített oldatot tilos felhasználni, ha elszíneződött vagy lebegő részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Temodal?

A készítmény hatóanyaga a temozolomid. Injekciós üvegenként 100 mg temozolomidot tartalmaz. Feloldás után az oldatos infúzió milliliterenként 2,5 mg temozolomidot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit (E421), treonin, poliszorbát 80, nátrium-citrát (pH beállításra) és tömény sósav (pH beállításra) (lásd 2. pont).

### Milyen a Temodal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Temodal por oldatos infúzióhoz fehér por. A Temodal brómbutil gumidugós, alumíniumkupakos, lepattintható fedelű injekciós üvegben, egyszeres kiszerezésben kapható. Minden kiszerezési egység 1 injekciós üvegben 100 mg temozolomidot tartalmaz.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

### Gyártó

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgium

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt körültekintően kell kezelni. Kesztyű és aszeptikus eljárás használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temodal 2,5 mg/ml-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

Minden egyes injekciós üveg tartalmát 41 ml sterilizált, injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A keletkezett oldat 2,5 mg/ml TMZ-t tartalmaz. Az injekciós üvegeket nem szabad felrázni, csak finoman, körkörös mozgattatni. Az oldatot meg kell vizsgálni és olyan üveget, amelyben az oldatban lebegő részecskék láthatók, nem szabad felhasználni. Az elkészített terméket 14 órán belül fel kell használni, melybe beleértendő az infúzió időtartama is.

Legfeljebb 40 ml-nyi feloldott oldatot kell felszívni az előírt összdózis eléréseig, és átfecskendezni egy üres 250 ml-es infúziós zsákba (PVC vagy poliolefin). A pumpa szerelékét a zsákhoz kell csatlakoztatni, a szerelékét légteleníteni, majd a zárókupakot visszahelyezni. A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítményt **kizárólag** intravénásan szabad alkalmazni 90 perces infundálási időtartamban.

A Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz készítmény beadható 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval ugyanazon infúziós szerelékkel alkalmazva. Dextróz oldatokkal inkompatibilis. További adatok hiányában ezt a gyógyszerkészítményt tilos egyéb gyógyszerkészítményekkel keverni vagy ugyanazon infúziós szerelékkel alkalmazva beadni.

Ez a gyógyszer egyszer használatos. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.