

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

168 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste fehér színű, a kupak pedig zöld színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „5” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 15,8 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexalt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexalt 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/m² 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 gliomában 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/m²-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/m² naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m²-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 gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal 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 myelosuppressio (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

Laktóz

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis-I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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} klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis-II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Cushingoid tünetek ^c

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknel előforduló mellékhatások	
Nem gyakori:	Diabetes insipidus
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia, alkalikus foszfatázszint emelkedés
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Nyugtalanság, amnézia, depresszió, szorongás, zavartság, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, érzelmi labilitás, hallucináció, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Convulsiók, hemiparesis, aphasia/dysphasia, fejfájás
Gyakori:	Ataxia, egyensúlyzavar, kognitív zavar, koncentrációzavar, tudatszint-csökkenés, szédülés, hypoesthesia, memória zavar, neurológiai zavar, neuropathia ^d , paraesthesia, aluszékonyság, beszédzavar, ízérzés-zavar, tremor
Nem gyakori:	Status epilepticus, hemiplegia, extrapiramidális zavar, szaglászavar, járászavar, hyperaesthesia, érzékszavar, koordinációzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Hemianopia, homályos látás, látászavar ^e , látótérkiesés, diplopia, szemfájdalom
Nem gyakori:	Csökkent látásélesség, szemszárazság
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Süketség ^f , vertigo, tinnitus, fülfájás ^g
Nem gyakori:	Halláskárosodás, hyperacusis, otitis media
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Haemorrhagia, tüdőembólia, mélyvénás trombózis, hypertonia
Nem gyakori:	Agyvérzés, kipirulás, hóhullámok
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Pneumonia, dyspnoe, sinusitis, bronchitis, köhögés, felső légúti fertőzés
Nem gyakori:	Légzési elégtelenség [†] , interstitialis pneumonitis/pneumonitis, pulmonalis fibrosis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori:	Stomatitis, hasi fájdalom ^h , dyspepsia, dysphagia
Nem gyakori:	Hasi feszülés, széklet-inkontinencia, emésztőrendszeri zavar, aranyér, szájszárazság

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomlajdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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. Kétszáznyolcvanöt, 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiás pH-n gyors kémiai konverzióन keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

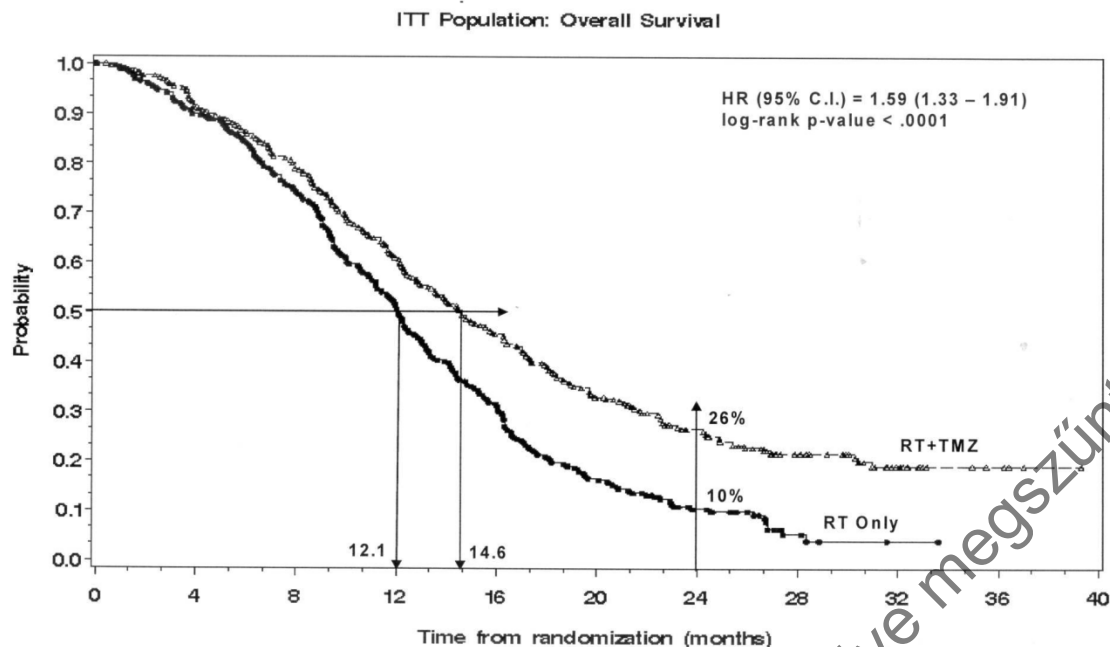
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ + RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

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 multiforme-ban 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 alcsoporthoz 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 multifórmában szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata 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% - χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 80 volt. A neurológiai állapot romlásáig eltelt idő szempontjából a TMZ jobb volt a procarbazzinnál, és ugyanez volt észlelhető a teljesítmény-státusz romlására 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, fázis-II 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 bevételezés 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 betegekben (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 O⁶ és N⁷-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 csúskonzentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a székklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 plazmakonzentráció dózisfüggő módon nő. A plazma clearance, a megoszlási térfogat és a felezési idő a dózistól függetlenek.

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 betegeknek nagyobb volt az AUC, mint felnőtteknél, azonban a maximális tolerálható dózis (MTD) 1000 mg/m² volt ciklusonként gyermekeknek és felnőtteknek is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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 reprodukív 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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dóziszfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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 Lymphocyt (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkósav

Sztearinsav.

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Indigokármin (E 132)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak.

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/001

EU/1/10/616/002

EU/1/10/616/025

EU/1/10/616/026

EU/1/10/616/037

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

14,6 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste fehér színű, a kupak pedig sárga színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „20” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 11,4 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexal csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexal 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/m² 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 gliomában 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/m²-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/m² naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m²-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 gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal kemény kapszulát éhgyomorra kell bevenni.

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

Ha az adag bevételeét 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 myelosuppressio (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 betegeknek 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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

Laktóz

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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 $C_{\max}$ klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktíváló fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Cushingoid tünetek ^c

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások	
Nem gyakori:	Diabetes insipidus
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia, alkalikus foszfatázszint emelkedés
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Nyugtalanág, amnézia, depresszió, szorongás, zavartság, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, érzelmi labilitás, hallucináció, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Convulsiók, hemiparesis, aphasia/dysphasia, fejfájás
Gyakori:	Ataxia, egyensúlyzavar, kognitív zavar, koncentrációzavar, tudatszint-csökkenés, szédülés, hypoesthesia, memóriaavar, neurológiai zavar, neuropathia ^d , paraesthesia, aluszékonyság, beszédzavar, ízérzés-zavar, tremor
Nem gyakori:	Status epilepticus, hemiplegia, extrapiramidális zavar, szaglászavar, járászavar, hyperaesthesia, érzékszavar, koordinációzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Hemianopia, homályos látás, látászavar ^e , látótérkiesés, diplopia, szemfájdalom
Nem gyakori:	Csökkent látásélesség, szemszárazság
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Süketség ^f , vertigo, tinnitus, fülfájás ^g
Nem gyakori:	Halláskárosodás, hyperacusis, otitis media
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Haemorrhagia, tüdőembólia, mélyvénás trombózis, hypertonia
Nem gyakori:	Agyvérzés, kipirulás, hóhullámok
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Pneumonia, dyspnoe, sinusitis, bronchitis, köhögés, felső légúti fertőzés
Nem gyakori:	Légzési elégtelenség [†] , interstitialis pneumonitis/pneumonitis, pulmonalis fibrosis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori:	Stomatitis, hasi fájdalom ^h , dyspepsia, dysphagia
Nem gyakori:	Hasi feszülés, széklet-inkontinencia, emésztőrendszeri zavar, aranyér, szájszárazság

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomlajdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiás pH-n gyors kémiai konverzióन keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

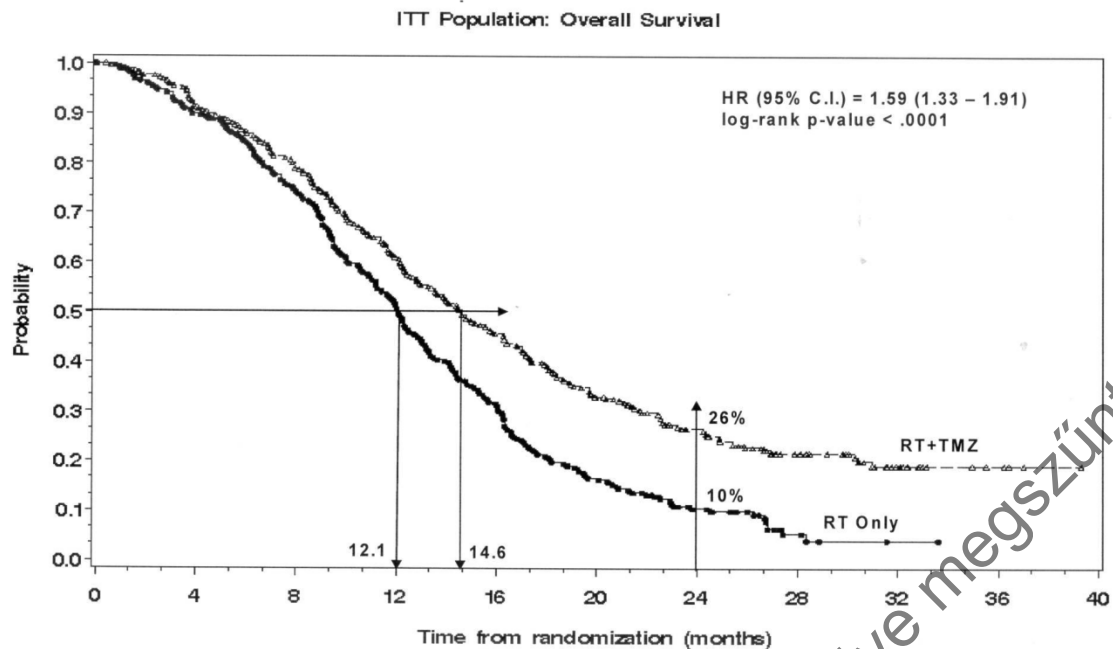
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ + RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

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 multiforme-ban 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 multiformében szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata volt (29% kapott előzőleg kemoterápiát), a másikban 225 betegen végeztek randomizált, aktív kontrollos vizsgálatot TMZ-vel és procarbazzinnal (előzetesen 67%-uk kapott nitrosoúra 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% - χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 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, fázis-II 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 radiológiai 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 köztterméke, és metilhidrazinná, mely feltehetőleg az aktív alkilálószer. A MTIC citotoxicitása valószínűleg elsősorban a DNS, főképp a guanin O⁶ és N⁷-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 betegeknél orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 dózisfüggő módon nő. A plazma clearance, a megoszlási térfogat és a felezési idő a dózistól függetlenek.

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 betegekénél megfigyelthez.

Gyermekgyógyászati betegekénél nagyobb volt az AUC, mint felnőtteknél, azonban a maximális tolerálható dózis (MTD) 1000 mg/m² volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dóziszfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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 Lymphocyt (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkósav

Sztearinsav.

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006
EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028
EU/1/10/616/038

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

73 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste fehér színű, a kupak pedig rózsaszínű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „100” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 15,8 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexal csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexal 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^2 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 gliomában 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/m²-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/m² naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m²-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 gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal kemény kapszulát éhgyomorra kell bevenni.

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

Ha az adag bevételeét 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 myelosuppressio (lásd 4.4. pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

Laktóz

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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 $C_{\max}$ klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktíváló fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódozó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Cushingoid tünetek ^c

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

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomlajdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológias pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

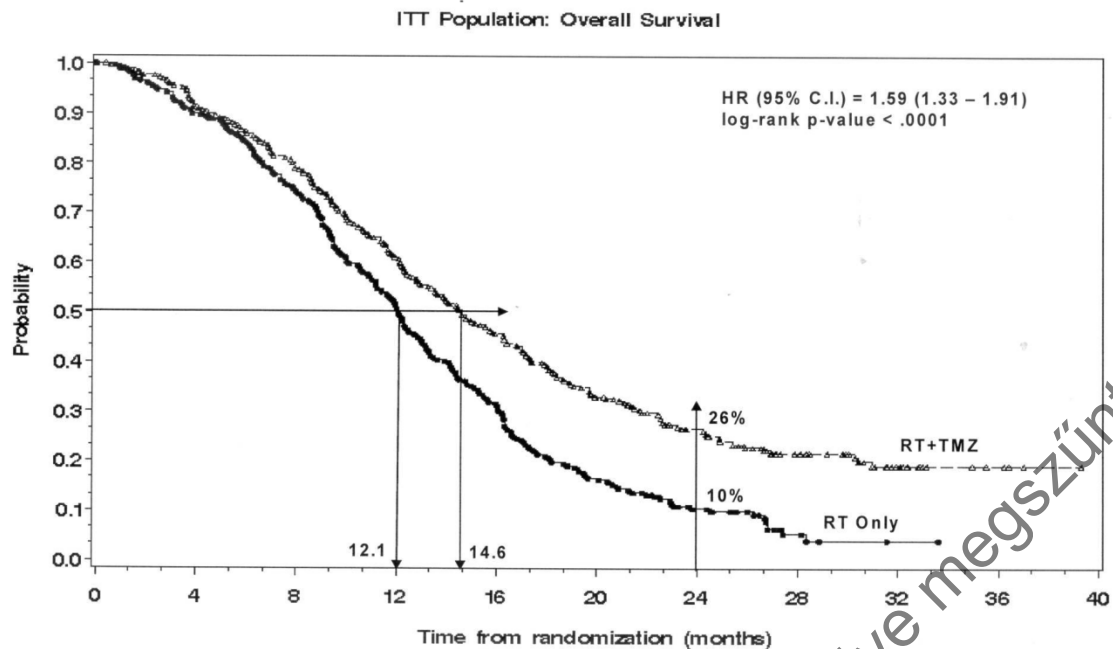
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ+RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

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 multiforme-ban 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 multifórmában szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata 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% - χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 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, fázis-II 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 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 közterméke, és metilhidrazinná, mely feltehetőleg az aktív alkilálószer. A MTIC citotoxicitása valószínűleg elsősorban a DNS, főképp a guanin O⁶ és N⁷-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 betegeknél orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 függetlenek.

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/m² volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dóziszfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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 Lymphocyt (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkősav

Sztearinsav

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Vörös vas-oxid (E 172)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak.

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/009

EU/1/10/616/010

EU/1/10/616/029

EU/1/10/616/030

EU/1/10/616/039

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

102,2 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste fehér színű, a kupak pedig átlátszó kék színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „140” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 19,3 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexal csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexal 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^2 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 progresszív malignus gliomában 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^2 -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^2 naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m^2 -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 progresszív malignus gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal 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 myelosuppressio (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 betegeknek 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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy 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 kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis-I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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} klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis-II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor-antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia

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

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomláz
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiás pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

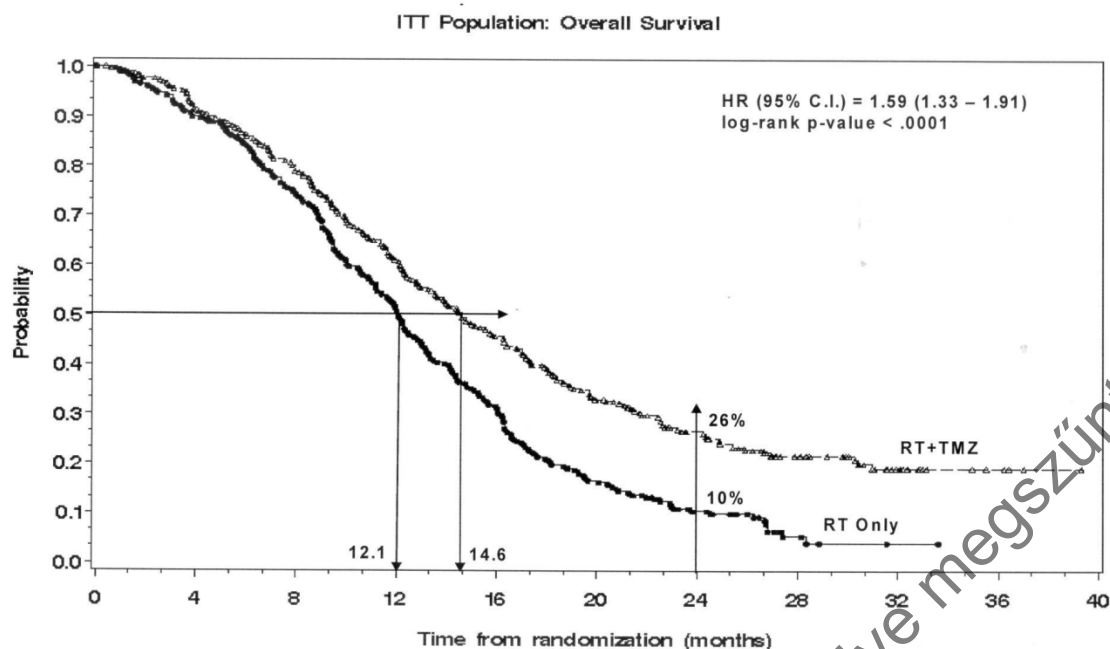
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ+RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

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 (bevdasztás 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 multifórmában szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata 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% - χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 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, fázis-II 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 bevéasztás 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 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-(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 O⁶ és N⁷-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 csúskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 dózisfüggő módon nő. A plazma clearance, a megoszlási térfogat és a felezési idő a dózistól függetlenek.

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 betegeknek nagyobb volt az AUC, mint felnőtteknél, azonban a maximális tolerálható dózis (MTD) 1000 mg/m² volt ciklusonként gyermekeknek és felnőtteknek is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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 reprodukív 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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dóziszfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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 Lymphocyt (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkósav

Sztearinsav.

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Indigokármin (E 132)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

131,4 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste fehér színű, a kupak pedig gesztenyebarna színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „180” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 19,3 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexal csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexal 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/m² 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 gliomában 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/m²-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/m² naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m²-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 gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal 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 myelosuppressio (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 betegeknek 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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

Laktóz

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis-I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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 $C_{\max}$ klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis-II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Cushingoid tünetek ^c

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknél előforduló mellékhatások	
Nem gyakori:	Diabetes insipidus
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Hypokalaemia, alkalikus foszfatázszint emelkedés
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Nyugtalanág, amnézia, depresszió, szorongás, zavartság, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, érzelmi labilitás, hallucináció, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Convulsiók, hemiparesis, aphasia/dysphasia, fejfájás
Gyakori:	Ataxia, egyensúlyzavar, kognitív zavar, koncentrációzavar, tudatszint-csökkenés, szédülés, hypoesthesia, memória-zavar, neurológiai zavar, neuropathia ^d , paraesthesia, aluszékonyság, beszédzavar, ízérzés-zavar, tremor
Nem gyakori:	Status epilepticus, hemiplegia, extrapiramidális zavar, szaglászavar, járászavar, hyperaesthesia, érzékszavar, koordinációzavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Hemianopia, homályos látás, látászavar ^e , látótérkiesés, diplopia, szemfájdalom
Nem gyakori:	Csökkent látásélesség, szemszárazság
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Süketség ^f , vertigo, tinnitus, fül-fájás ^g
Nem gyakori:	Halláskárosodás, hyperacusis, otitis media
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Haemorrhagia, tüdőembólia, mélyvénás trombózis, hypertonia
Nem gyakori:	Agyvérzés, kipirulás, hóhullámok
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Pneumonia, dyspnoe, sinusitis, bronchitis, köhögés, felső légúti fertőzés
Nem gyakori:	Légzési elégtelenség [†] , interstitialis pneumonitis/pneumonitis, pulmonalis fibrosis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori:	Stomatitis, hasi fájdalom ^h , dyspepsia, dysphagia
Nem gyakori:	Hasi feszülés, széklet-inkontinencia, emésztőrendszeri zavar, aranyér, szájszárazság

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomlajdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológiás pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkezelt melléktermék rendellenes reparációja is.

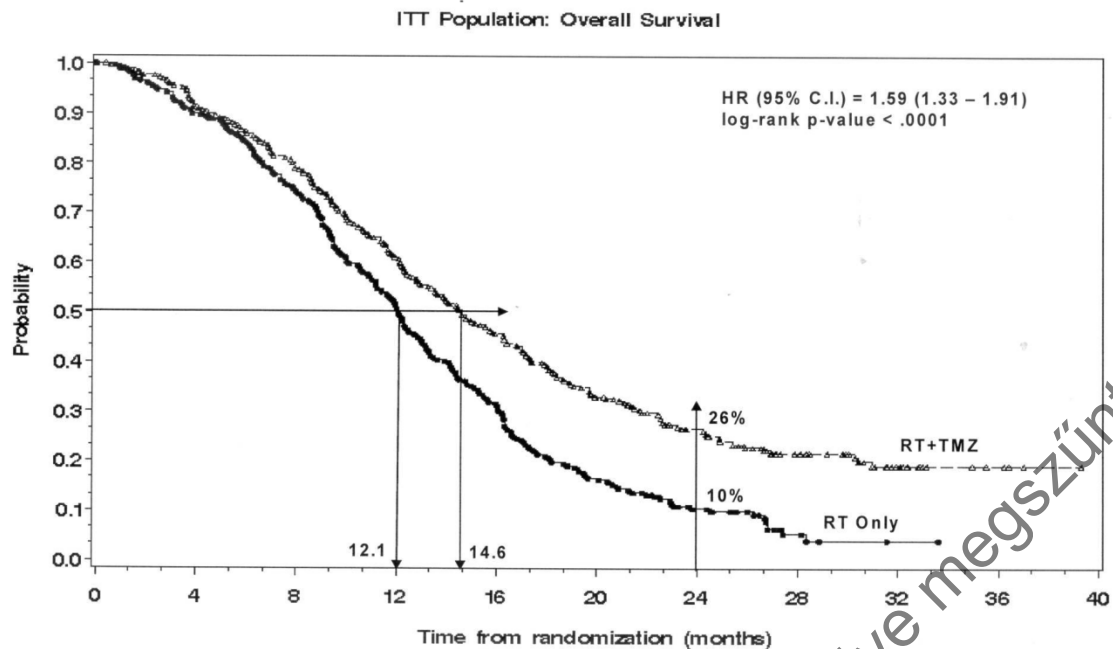
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ+RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

Az összesített túlélés tekintetében a kockázati arány (hazard ratio=HR) a TMZ-t kapott betegek javára 1,59 volt (HR = 1,33-1,91; CI95%) (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 multiforme-ban 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 multifórmában szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata 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%- χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 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, fázis-II 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 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 köztterméke, és metilhidrazinná, mely feltehetőleg az aktív alkilálószer. A MTIC citotoxicitása valószínűleg elsősorban a DNS, főképp a guanin O⁶ és N⁷-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 betegeknél orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 függetlenek.

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/m² volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dózisfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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 Lymphocyt (HPBL) kromoszóma aberrációs vizsgálatok pozitív mutagenitási eredményt adtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkősav

Sztearinsav

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak.

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/017

EU/1/10/616/018

EU/1/10/616/033

EU/1/10/616/034

EU/1/10/616/041

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

182,5 mg vízmentes laktóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kemény kapszulák teste és kupakja is fehér színű, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „250” felirat látható.

Mindegyik kapszula körülbelül 21,4 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Temozolomide Hexal a következők kezelésére javallott:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Temozolomide Hexal csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Hexal 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/m² 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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 megszakítása	TMZ leállítás
Abszolút neutrofilszám	$\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	≥ 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 fokozat	CTC 3-as vagy 4-es súlyossági fokozat

- 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 ≤ 1 -es súlyossági fokozat (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^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist 200 mg/m^2 -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás ≤ 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 nem történt dózisemelés, 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^2 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). A 3. táblázatban foglaltak alapján kell az adagot csökkenteni, avagy a kezelést leállítani.

2. táblázat A TMZ dózisszintek a monoterápiás kezelés során		
Dózisszint	TMZ adag ($\text{mg/m}^2/\text{nap}$)	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-t 1 dózisszinttel	Állítsa le a TMZ-t
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 súlyossági fokozat ^b

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található

- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:

- a -1-es dózisszint (100 mg/m^2) 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 gliomában 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/m²-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/m² naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m²-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 gliomában 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.

Károsodott máj- vagy veseműködésű betegek

A TMZ farmakokinetikája normál, illetve enyhén vagy mérsékelten károsodott májműködésű betegeknél hasonló. A TMZ súlyos májelégtelenségben (Child-C stádium) vagy veseelégtelenségben 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.

Idős betegek

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 Temozolomide Hexal kemény kapszulát éhgyomorra kell bevenni.

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

Ha az adag bevételeét 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 myelosuppressio (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Opportunista fertőzések és fertőzések reaktiválódása

Opportunista fertőzéseket (mint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és fertőzések reaktiválódását (mint a HBV, CMV) figyelték meg TMZ-kezelés alatt (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 veszélyeztetettek voltak *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 ≤ 1 fokozatúra.

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

Hepatitis B vírus (HBV) okozta hepatitis (néhány esetben halálos kimenetelű) reaktiválódását jelentették. Olyan betegek esetében, akiknek szerológiai vizsgálata pozitív eredményt ad a hepatitis B vírusra (beleértve az aktív betegségben szenvedőket), májbetegségek kezelésében járatos szakértő véleményét kell kérni. A kezelés időtartama alatt a betegeket megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő ellátásban kell részesíteni.

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 myelosuppressio, beleértve az elhúzódó pancytopeniát, mely aplasticus anaemiát eredményezhet, s ez néhány esetben halálos kimenetelű volt. Némely esetekben a párhuzamosan szedett, aplasticus anaemiával összefüggésbe hozható gyógyszerekkel – mint pl. karbamazepin, fenitoin és szulfametoxazol/trimetoprim – történő expozíció komplikálhatja 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 mg/m^2 , 150 mg/m^2 és 200 mg/m^2 . Az ajánlott legalacsonyabb dózis: 100 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).

Idős betegek (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 betegeknek 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 nem tanácsos gyermeket nemzeni az utolsó adag megkapása után legalább 3 hónapig, és javasolni kell, hogy a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermájuk fagyasztott tárolására vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

Laktóz

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy különálló fázis-I vizsgálatban a TMZ ranitidinnel történő együttadása nem változtatta meg a temozolomid felszívódásának mértékét, illetve az aktív metabolit, a monometil-triazénimidazol-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 $C_{\max}$ klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Hexalt étkezés közben nem javasolt bevenni.

A fázis-II vizsgálatokban megfigyelt populáció-farmakokinetikai elemzések alapján a dexametazonnal, proklórperazinnal, fenitoinnal, karbamazepinnel, ondanszetronnal, H_2 -receptor antagonistákkal vagy fenobarbitállal 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 anyagcseréje nem a májon át történik, és a fehérjekötődése alacsony, nem valószínű, hogy befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A TMZ más myelosuppresszív szerrel történő kombinálása növeli a myelosuppressio 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^2 TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Hexal 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 a 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. Gyakran jelentették a legtöbb hematológiai mellékhatást; a 3. vagy 4. fokú laboratóriumi eltérések gyakorisága pedig a 4. táblázat után található.

Recidiváló vagy progrediáló gliomában 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 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	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis ^a , szájüregi candidiasis
Nem gyakori:	Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis [†] , herpeszes agyvelőgyulladás [†] , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus [†] , herpes simplex, reaktíváló fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis ^b
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia
Nem gyakori:	Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia [†] , pancytopenia, petechiák
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakció
Nem gyakori:	Anafilaxia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Cushingoid tünetek ^c

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

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Májelégtelenség [†] , májkárosodás, hepatitis, cholestasis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
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)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Myopathia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomlajdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, vizelet-visszatartási képtelenség
Nem gyakori:	Vizeletürítési zavar
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hüvelyi vérzés, menorrhagia, amenorrhoea, vaginitis, emlőfájdalom, impotencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek, asthenia, rossz közérzet, fájdalom, oedema, perifériás oedema ⁱ
Nem gyakori:	Állapotromlás, hidegrázás, arc-oedema, nyelv-elszíneződés, szomjúságérzés, fogbetegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori:	Emelkedett májenzim-szintek ^j , fogyás, hízás
Nem gyakori:	Emelkedett gamma-GT
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Sugárkárosodás ^k

^a Beleértve a pharyngitist, a nasopharyngealis pharyngitist, a streptococcus okozta pharyngitist

^b Beleértve a gastroenteritist, a vírusos gastroenteritist

^c Beleértve a cushingoid tüneteket, a Cushing szindrómát

^d Beleértve a neuropathiát, a perifériás neuropathiát, a polyneuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, a perifériás motoros neuropathiát

^e Beleértve a csökkent látásélességet, a szem-rendellenességeket

^f Beleértve a süketséget, a kétoldali süketséget, a neuroszenzoros süketséget, az egyoldali süketséget

^g Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

^h Beleértve a hasi fájdalmat, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortot

ⁱ Beleértve perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot

^j Beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket, az emelkedett GPT/ALAT szinteket, az emelkedett GOT/ASAT szinteket, az emelkedett májenzim-szinteket

^k Beleértve a sugárkárosodást, a sugárkezelés okozta bőrkárosodást

[†] Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Laboratóriumi eredmények

Megfigyelték myelosuppressio (neutropenia és thrombocytopenia) előfordulását, ami a legtöbb citotoxikus szer, így a TMZ esetében is az adagolás ismert korlátozó tényezője. A kombinációs és a monoterápiás kezelési fázis során tapasztalt laboratóriumi eltéréseket és nemkívánatos eseményeket együtt értékelve, 3-as és 4-es súlyossági fokú neutrofil sejtszám-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%, illetve 17%-ában jelentkezett. Ez kórházi felvételhez és/vagy a TMZ-kezelés leállításához 8%, illetve 4%-ban vezetett. A myelosuppressio 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 myelosuppressiora 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 a nőknél nagyobb arányban jelentkezett 4-es súlyossági fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) (12% vs. 5%), és thrombocytopenia ($< 20 \times 10^9/l$) (9% vs. 3%), mint férfiaknál. Négyezer 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 glioblastomában vagy kiújult, high grade astrocytomában szenvedő gyermekgyógyászati betegeken (3–18 éves korúak), 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/m²-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 várhatóan súlyosabb. Egy beteg túlادagolás során 10 000 mg-ot (teljes adag egy 5 napig tartó ciklusban) vett be, mellékhatásként pancytopeniát, lázat, több szervrendszert érintő működési elégtelenséget és halált jelentettek. Vannak beszámolók 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, netán 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: L01AX03

Hatásmechanizmus

A temozolomid egy triazén, amely fiziológias pH-n gyors kémiai konverzió keresztül alakul át az aktív vegyületté, mely a monometil-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O⁶ helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N⁷ helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

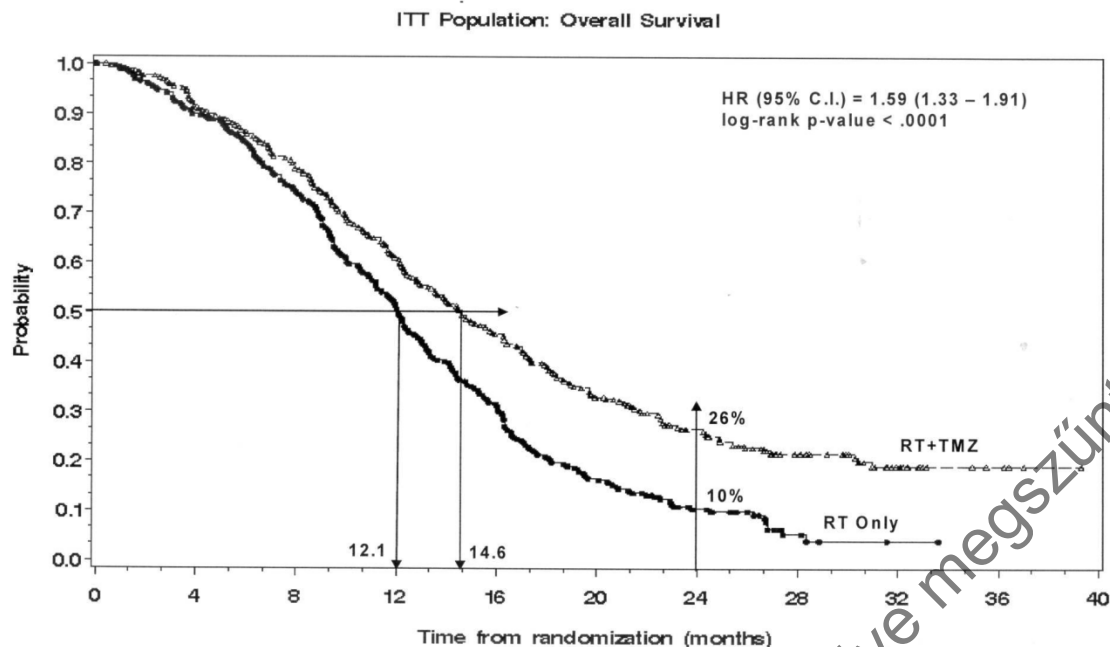
Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

Összesen 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/m²) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150–200 mg/m²) az 1-től az 5. napig 28 napos ciklusokban, maximum 6 cikluson keresztül. A kontrollcsoport kizárólag RT-t kapott. 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%), míg a TMZ+RT kombinációjában részesülő 277 beteg közül 62-nél (22%) alkalmaztak utolsó lehetőségként TMZ-kezelést.

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 multiforme-ban 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 alcsoporthoz 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 multifórmában szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 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 vizsgálata 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% - χ^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%) (χ^2 p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS ≥ 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, fázis-II 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 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 O⁶ és N⁷-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 betegeknél orálisan adva a TMZ gyorsan felszívódik, a csúskoncentráció a bevételt követően már 20 perccel kialakul (az átlagos időtartam 0,5 és 1,5 óra között van). ¹⁴C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 függetlenek.

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/m² volt ciklusonként gyermekeknél és felnőtteknél is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

1 (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. A fehérvérsejtek és thrombocyták dóziszfüggő csökkenése valószínűleg a toxicitás érzékeny indikátora. 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

Kapszula tartalom:

Vízmentes laktóz

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkősav

Sztearinsav

Kapszulahéj:

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Víz

Jelölőfesték:

Sellak,

Fekete vas-oxid (E 172)

Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üveg

5 vagy 20 kemény kapszulát tartalmazó III-as típusú borostyán színű üveg tartály, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal.

A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.

A kartondoboz egy üveget tartalmaz.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag III-as típusú, borostyán színű üvegtartályban, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz.)

Tasak

Poliészter/alumínium/polietilén (PET/alu/PE) tasak.

Minden tasak 1 db kemény kapszulát tartalmaz.

Kiszerelés: 5 vagy 20 db kemény kapszula, egyesével légmentesen lezárt tasakba csomagolva.

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 kerüljön a bőrre, nyálkahártyára vagy a szembe. A bőrre vagy nyálkahártyára került Temozolomide Hexalt haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a kapszulákat gyermekektől elzárva, lehetőleg zárt szekrényben kell tartani. A szer 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH.}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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 ES 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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Németország

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Szlovénia

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 verziójában részletezett, kötelező farmakovigilanciái 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.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGET TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAHLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/037

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/038

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/039

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/040

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/041

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többcsomagos kiszerelés: 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/042

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/037 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/038 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/039 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/040 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/041 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KARTON A 20 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ TÖBBCSOMAGOS (4 DARAB 5-ÖS CSOMAG) KISZERELÉS SZÁMÁRA – KÉK DOBOZ NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 kemény kapszula. Többcsomagos kiszerelés részét képezi. Külön nem értékesíthető

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/042 20 (4 darab 5-ös csomag) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomide Hexal 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE

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

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 kemény kapszula
20 kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 5 mg kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

20 mg temozolomid kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 100 mg kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg temozolomid kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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, lehetőleg zárt szekrényben tartandó! A véletlen bevétel gyermekeknél halálos lehet.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 140 mg kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

140 mg temozolomid kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 180 mg kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

180 mg temozolomid kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAKOKAT TARTALMAZÓ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Hexal 250 mg kapszula
temozolomid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

250 mg temozolomid kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 x 1 kapszula tasakba csomagolva
20 x 1 kapszula tasakba csomagolva

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

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus szer.

A kapszulát nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha a kapszula károsodott, kerülni kell a bőrrel, szemmel vagy orral történő érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Temozolomid Hexal 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 5 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 20 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 100 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 140 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 180 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK CÍMKE

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

Temozolomide Hexal 250 mg kapszula
temozolomid

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula

temozolomid

Mielőtt elkezdené 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 szakemberhez.
- 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 betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Temozolomide Hexal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Temozolomide Hexal temozolomid nevű gyógyszert tartalmaz. Ez a gyógyszer egy daganatellenes szer.

A Temozolomide Hexalt az agydaganatok speciális típusainak kezelésére alkalmazzák:

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

2. Tudnivalók a Temozolomide Hexal szedése előtt

Ne szedje a Temozolomide Hexalt:

- ha allergiás a temozolomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek korábban allergiás reakciója volt a dakarbazinra (egy daganatellenes gyógyszer, melyet DTIC-nek is neveznek). Az allergiás reakció jelei lehetnek a viszketés, légszomj vagy nehézlégzés, az arc, ajkak, nyelv, torok feldagadása.
- ha bizonyos típusú vérsejtek, például a fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma jelentősen csökkent Önnél (myelosuppressio). 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 Temozolomide Hexal 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 (glioblastoma multiforme) a Temozolomide Hexalt 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 Önnek korábban volt, vagy jelenleg lehet hepatitisz B fertőzése. Ennek oka az, hogy a temozolomid hatására újra aktívvá válhat a hepatitisz B, ami néhány esetben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elkezdése előtt a kezelőorvos gondosan ellenőrzi majd a fertőzés esetleges jeleit illetően.
- ha Ön vérszegény, alacsony a fehérvérsejtszáma és vérlemezkésszáma vagy vérárvadási problémái vannak a kezelés megkezdése előtt, vagy ha ezek a kezelés alatt alakulnak ki. Lehet, hogy kezelőorvosa csökkenti a gyógyszer adagját. Súlyos esetekben kezelőorvosa megszakíthatja, leállíthatja vagy megváltoztathatja a kezelést. Az is előfordulhat, hogy Önnek más kezelésre lesz szüksége. Néhány esetben szükség lehet a Temozolomide Hexal kezelés leállítására. Gyakran fognak Önnél vérvizsgálatot végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék a Temozolomide Hexal vérsejtekre kifejtett mellékhatásait.
- mert kis valószínűséggel a vérsejtek egyéb elváltozásai is előfordulhatnak Önnél, köztük a fehérvérűség is.
- ha hányingere van (émelyeg a gyomra) és/vagy hány, melyek nagyon gyakori velejárói a Temozolomide Hexal 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 Temozolomide Hexalt bevennie ahhoz, amíg a hányást sikerül megszüntetni. Ha az első adag bevétele követően hányna, ne vegyen be egy újabb adagot ugyanazon a napon.
- amennyiben lázas lesz, vagy fertőzésre utaló panaszai jelentkeznek, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.
- amennyiben Ön 70 évesnél idősebb, nagyobb valószínűséggel fordulhat elő vérálfutás vagy vérzés.
- amennyiben máj- vagy vesebetegségben szenved, az Ön Temozolomide Hexal adagját valószínűleg módosítani kell.

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert ne adja 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert azt még nem vizsgálták. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre olyan, 3 évesnél idősebb betegekkel kapcsolatban, akik Temozolomide Hexalt szedtek.

Egyéb gyógyszerek és a Temozolomide Hexal

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 Temozolomide Hexal kezelést kapnia, kivéve, ha kezelőorvosa szerint Önnek erre egyértelműen szüksége van.

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

A szoptatást a Temozolomide Hexal kezelés alatt abba kell hagynia.

Férfiak nemzőképessége

A Temozolomide Hexal kezelés végleges terméketlenséget okozhat. A Temozolomide Hexal-t kapó férfi betegeknél hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt, valamint az, hogy ne vállaljanak gyermeknemzést a kezelés befejezését követően legalább 3 hónapig. A kezelés előtt javasolt, hogy kérjenek tanácsot a hímivarsejtek tárolására vonatkozóan.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Temozolomide Hexal kezelés fáradttá vagy álmosá teheti Önt. Ilyen esetben ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmiféle szerszámot vagy gépet, illetve ne kerékpározzon addig, ameddig nem tudja, hogyan hat Önre ez a gyógyszer (lásd 4. pont).

A Temozolomide Hexal laktózt és nátriumot tartalmaz

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

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

3. Hogyan kell szedni a Temozolomide Hexalt?

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 Temozolomide Hexal 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 (hányáscsillapítót) is fog kapni, amit a Temozolomide Hexal bevétele előtt és/vagy után kell bevenni, hogy a hányingert és hányást megelőzzék vagy kezeljék.

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiformében szenvedő felnőtt betegek

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

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

A kombinációs fázis során kezelőorvosa a Temozolomide Hexal kezelést 75 mg/m² 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 tolerálta a gyógyszert, a Temozolomide Hexal adását elhalaszthatják, illetve a kezelést leállíthatják.

Ha a sugárkezelés befejeződött, 4 hétre megszakítják a kezelést. Ez lehetőséget ad szervezetének a regenerálódásra.

Ezt követően fogja elkezdni a monoterápiás fázist.

A monoterápiás fázis során a Temozolomide Hexal 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. Önmagában fogja szedni a Temozolomide Hexalt, naponta egyszer, minden ciklus első 5 napján (ezek az „adagolási napok”). Az első adag 150 mg/m² lesz. Ezt 23 Temozolomide Hexal-mentes nap követi. Ez így összesen 28 nap, azaz egy kezelési ciklus hossza.

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

Kiújult, illetve súlyosbodó tumorokban (malignus glióma, mint pl. glioblastoma multiforme vagy anaplasticus astrocytoma) szenvedő, csak Temozolomide Hexalt szedő betegek:

A Temozolomide Hexal kezelési ciklusa 28 napos.

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

Amennyiben korábban nem részesült kemoterápiában, az Ön Temozolomide Hexal adagja az első 5 nap során napi 200 mg/m² lesz. Amennyiben korábban már részesült kemoterápiában, akkor az Ön Temozolomide Hexal adagja az első 5 nap során napi 150 mg/m² lesz.

Ezután 23 Temozolomide Hexal-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 Temozolomide Hexalt 5 napig, majd újra 23 Temozolomide Hexal-mentes nap következik.

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

Hogyan kell szedni a Temozolomide Hexalt

Az előírt Temozolomide Hexal adagot naponta egyszer, lehetőleg minden nap ugyanabban az időben vegye be.

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, ne rágja szét a kapszulákat. Ha a kapszula megsérül, vigyázzon, hogy a benne található por ne érjen kerüljön a bőrére, szemébe vagy orrába. Ha véletlenül mégis szemébe vagy orrába kerülne, alaposan öblítse le az érintett területet vízzel.

Az előírt dózistól függően egynél több, akár különböző hatáserősségű (hatóanyag-tartalom mg-ban) kapszula egyidejű bevitelére is szükség lehet. A különböző hatáserősségű kapszulák kupakja különböző színű (lásd az alábbi táblázatban).

Hatásereősség	Kapszulasapka színe
Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula	zöld
Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula	sárga
Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula	rózsaszín
Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula	kék
Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula	gesztenyebarna
Temozolomide Hexal 250 mg 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 gyógyszerészét, 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 Temozolomide Hexalt mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, nagyon fontos, hogy megkérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A gyógyszer szedésében elkövetett hibáknak súlyos egészségkárosodás lehet a következménye.

Ha az előírtnál több Temozolomide Hexalt vett be

Ha az előírtnál véletlenül több Temozolomide Hexal kapszulát vett be, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha elfelejtette bevenni a Temozolomide Hexalt

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 Temozolomide Hexal kezelés csökkentheti bizonyos vérsejtek számát. Ez véraláfutást vagy vérzés gyakoribb kialakulását, vérszegénységet (a vörösvérsejtek hiányát), lázat és/vagy a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképességet okozhat. A vérsejtek számának csökkenése általában átmeneti. Néhány esetben azonban lehet elhúzódó, mely a vérszegénység egy nagyon súlyos formájának

kialakulásához (aplasticus anaemia) vezethet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképének változását, és ő határozza meg, hogy szükséges-e speciális kezelés. Néhány esetben szükség lehet a Temozolomide Hexal adagjának csökkentésére, vagy a kezelés leállítására.

A jelentett további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthetnek):

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

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- fertőzések, szájüregi fertőzések, sebfertőzés
- csökkent vérszám (csökkent neutrofilsejtszám, csökkent vérlemezkesszám, csökkent lymphocitaszám)
- 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, kettőslátás, szemszárazság vagy -fájdalom
- 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 (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- agyi fertőzés (herpeszes agyvelőgyulladás), beleértve a halálos eseteket is
- új vagy kiújult citomegalovírus fertőzések
- kiújult hepatitisz B vírusfertőzések
- másodlagos daganatok, köztük fehérvérűség (leukémia)
- csökkent vérszám (pancitopénia, anémia, leukopénia)
- vörös foltok a bőr alatt
- diabétesz inszipidusz (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 napfénnel 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.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél 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 Temozolomide Hexalt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva, lehetőleg lezárt szekrényben tartandó! A véletlen bevétel gyerekeknél halált is okozhat.

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”, „Felh.”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Üveg

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Tasak

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Forduljon gyógyszerészéhez, 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 Temozolomide Hexal?

- A készítmény hatóanyaga a temozolomid.

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula
5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula
20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula
100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula
140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula
180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula
250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

- A kapszula egyéb összetevői a következők:

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), indigokarmin (E 132), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), indigokarmin (E 132), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula

- *kapszulatartalom:* vízmentes laktóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, borkősav, sztearinsav.
- *kapszulahéj:* zselatin, titán-dioxid (E 171), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

Milyen a Temozolomide Hexal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Üveg

A kemény kapszulák (3-as típusú) borostyánszínű üveg tartályban, gyermekbiztos polipropilén kupakkal kerülnek forgalomba. Egy tartály 5 vagy 20 kapszulát tartalmaz. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz. A páramentesítő tasak a tartályban tartandó. Tilos lenyelni.

Többcsomagos kiszerelés (tartályok)

20 kemény kapszulát tartalmazó többcsomagos kiszerelés (4 darab, 5 kemény kapszulát tartalmazó csomag borostyán színű üvegtartályban (3-as típusú üveg), polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva. A tartály páramentesítő tasakot tartalmaz. Tartsa a páramentesítő tasakot a tartályban. Ne nyelje le.)

Tasak

Minden kemény kapszula (kapszula) külön tasakba van csomagolva. A dobozok 5 vagy 20 kemény kapszulát (kapszulát) tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Temozolomide Hexal 5 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak zöld színű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „5” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 15,8 mm hosszú.

Temozolomide Hexal 20 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak sárga színű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „20” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 11,4 mm hosszú.

Temozolomide Hexal 100 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak rózsaszínű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „100” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 15,8 mm hosszú.

Temozolomide Hexal 140 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak átlátszó kék színű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „140” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 19,3 mm hosszú.

Temozolomide Hexal 180 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak gesztenyebarna színű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „180” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 19,3 mm hosszú.

Temozolomide Hexal 250 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák teste fehér színű, a **kupak fehér színű**, és fekete színű jelöléssel vannak ellátva. A kupakon „TMZ”, a testen „250” felirat látható. Mindegyik kapszula körülbelül 21,4 mm hosszú.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Németország

Gyártó

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Németország

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57

SL-1526 Ljubljana
Szlovénia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Mediaaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemistr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt