

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

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

*Kombinációs fázis*

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

- abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Általános Toxicitási Kritériumok (common toxicity criteria, CTC) nem hematológiai toxicitás  $\leq 1$ -es súlyossági 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                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus 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 Sandoz 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  $\leq 1$  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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

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

### 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-triazénoimidazol-karboxamid (MTIC) expozíciót.

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

Mivel nem lehet kizárni, hogy a  $C_{max}$  klinikailag jelentős mértékben változik, a Temozolomide Sandoz 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  $150 \text{ mg m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nem gyakori:                                                           | Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is                                                                                                                                                                              |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia                                                                                                                                                                                       |
| Nem gyakori:                                                           | Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Endokrin betegségek és tünetek</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Cushingoid tünetek <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeken. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében

előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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 O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

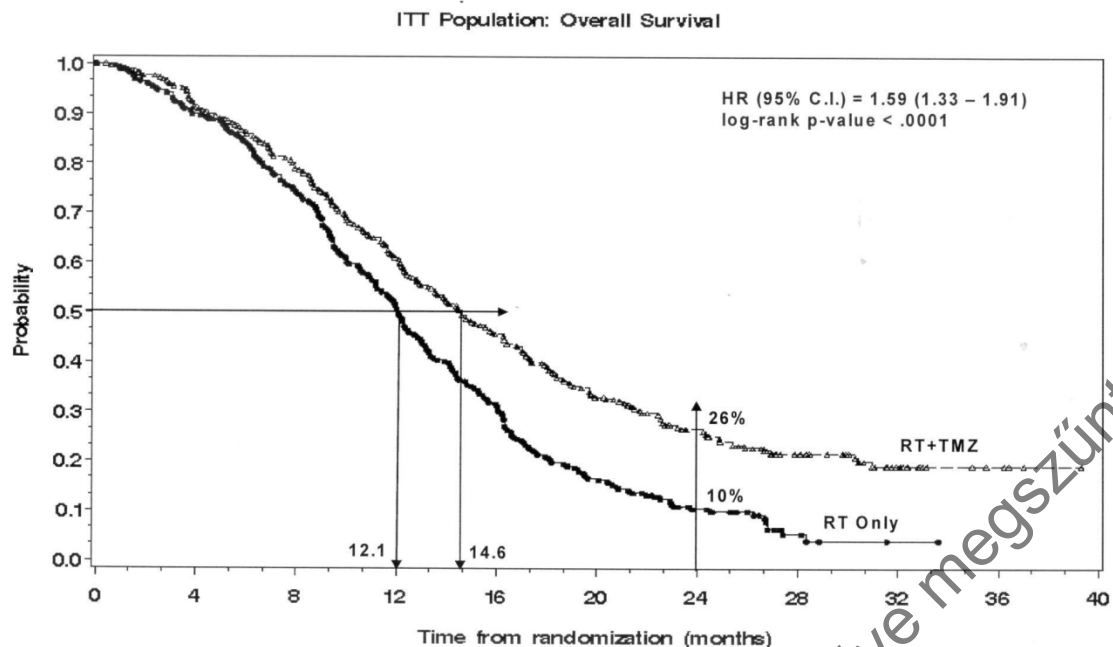
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### 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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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 (bevdasztás 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]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító 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% -  $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

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

#### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

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

### Felszívódás

Felnőtt 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). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkősav

Sztearinsav

*Kapszulahéj:*

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Sárga vas-oxid (E 172)

Indigokármín (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.

#### 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 Sandozt 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/001



EU/1/10/617/002  
EU/1/10/617/025  
EU/1/10/617/026

**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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

A Temozolomide Sandozt 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $\leq 1$ -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                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus 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 Sandoz 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) kialakulásával. Ezért a PCP elleni profilaxis alkalmazása szükséges minden olyan TMZ és RT kombinációjában részesülő betegnél, aki a 42 napos sémát kapja (maximum 49 nap), függetlenül a lymphocytaszám alakulásától. Amennyiben lymphocytopenia alakul ki, a profilaxist folytatni kell mindaddig, amíg a lymphocytopenia mértéke vissza nem tér  $\leq 1$  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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

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

### 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 Sandoz-t 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  $150 \text{ mg m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 ( $\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$ ); Nnagyon 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nem gyakori:                                                           | Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is                                                                                                                                                                              |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia                                                                                                                                                                                       |
| Nem gyakori:                                                           | Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Endokrin betegségek és tünetek</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Cushingoid tünetek <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |



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

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikailag az 500, 750, 1000 és 1250 mg/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeknél. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében

előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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 O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

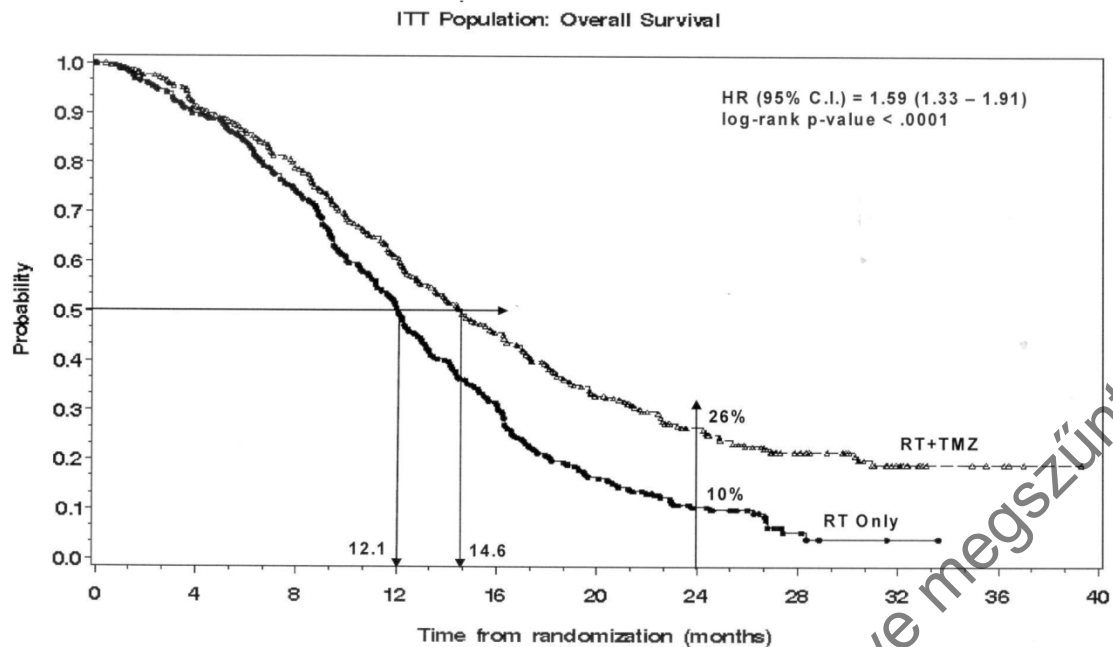
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### 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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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 (bevétel 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 multiforme-ban szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító 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% -  $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

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

#### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

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

### Felszívódás

Felnőtt 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). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid 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

### 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.

#### 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 Sandozt 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 hulladékhulladék megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/005  
EU/1/10/617/006  
EU/1/10/617/027



**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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

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

*Kombinációs fázis*

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

- abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Általános Toxicitási Kritériumok (common toxicity criteria, CTC) nem hematológiai toxicitás  $\leq 1$ -es súlyossági 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                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus 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 Sandoz 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  $\leq 1$  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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

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

### 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 Sandoz 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  $150 \text{ mg m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| 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 <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Endokrin betegségek és tünetek                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Cushingoid tünetek <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |



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

4. táblázat: Temozolomiddal kezelt betegeknek előforduló mellékhatások

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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 myelosuppresszióra utaló bizonyítékot nem észleltek. A thrombocytopenia jelenléte fokozhatja a vérzés veszélyét, neutropenia vagy leukopenia esetén pedig fokozott a fertőzés kialakulásának kockázata.

### *Nem*

A klinikai vizsgálati tapasztalatok populáció-farmakokinetikai 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. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikailag az 500, 750, 1000 és 1250 mg/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeknél. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében

előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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 O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkeletkezett melléktermék rendellenes reparációja is.

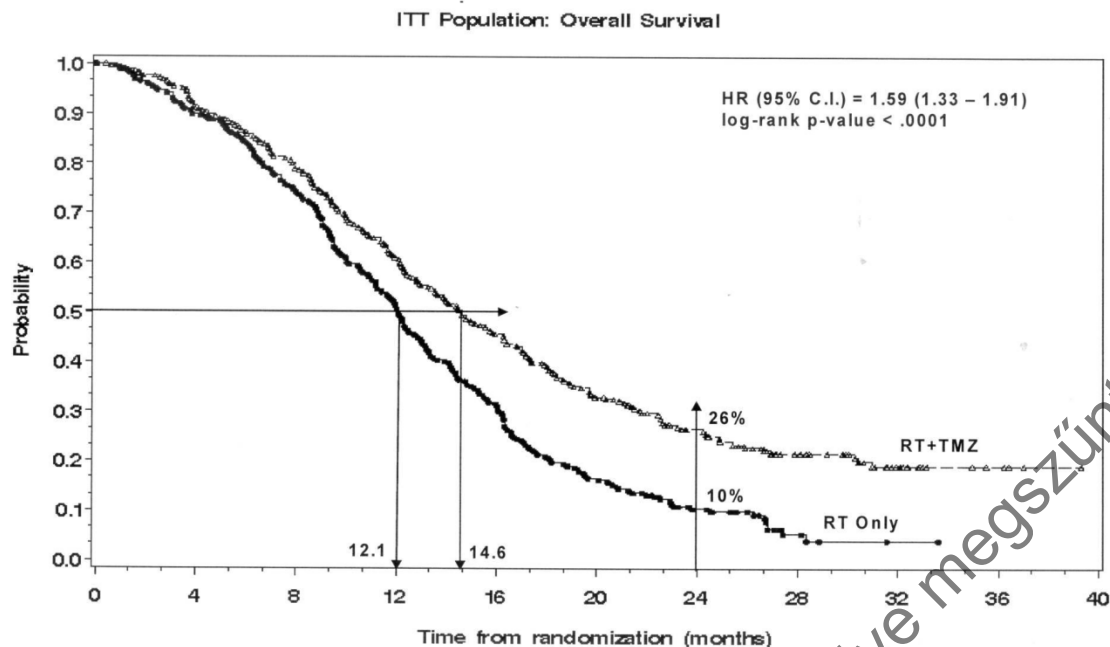
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### 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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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 (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]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító 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% -  $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

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

#### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

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

### Felszívódás

Felnőtt 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). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

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.

#### 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 Sandozt 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

EU/1/10/617/029



**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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek

A Temozolomide Sandozt 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $\leq 1$ -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                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus 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 Sandoz 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  $\leq 1$  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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

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

### 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 Sandoz 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  $150 \text{ mg m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| 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 <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Endokrin betegségek és tünetek                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Cushingoid tünetek <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikailag az 500, 750, 1000 és 1250 mg/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeknél. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében

előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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 O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> 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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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).



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

### Felszívódás

Felnőtt 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). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

A típusú nátrium-keményítő-glikolát

Borkősav

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.

#### 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 Sandozt 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 hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/013  
EU/1/10/617/014  
EU/1/10/617/031



**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 Sandoz 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 Sandoz kemény kapszula 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

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

*Kombinációs fázis*

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

- abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Általános Toxicitási Kritériumok (common toxicity criteria, CTC) nem hematológiai toxicitás  $\leq 1$ -es súlyossági 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 leállítása                        |
| Abszolút neutrofilszám                                                                                         | $\geq 0,5$ és $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$                 |
| Thrombocytaszám                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) is elfogadhatatlan mértékű toxicitást eredményez

- a dóziscsökkentést követően ismét jelentkeznek 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<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkeznek 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 hatékonyságát 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 Sandoz 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**

Opportunist 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  $\leq 1$  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 betegeknek, 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 betegeknek (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 betegeknek 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 betegeknek 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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### Gyermekek és serdülők

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

#### 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 Sandoz 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  $150 \text{ mg/m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| 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 <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeken. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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. Túladagolás 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-triazénimidazol-karboxamid (MTIC). A MTIC citotoxicitása a guanin O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a metilezett melléktermék rendellenes reparációja is.

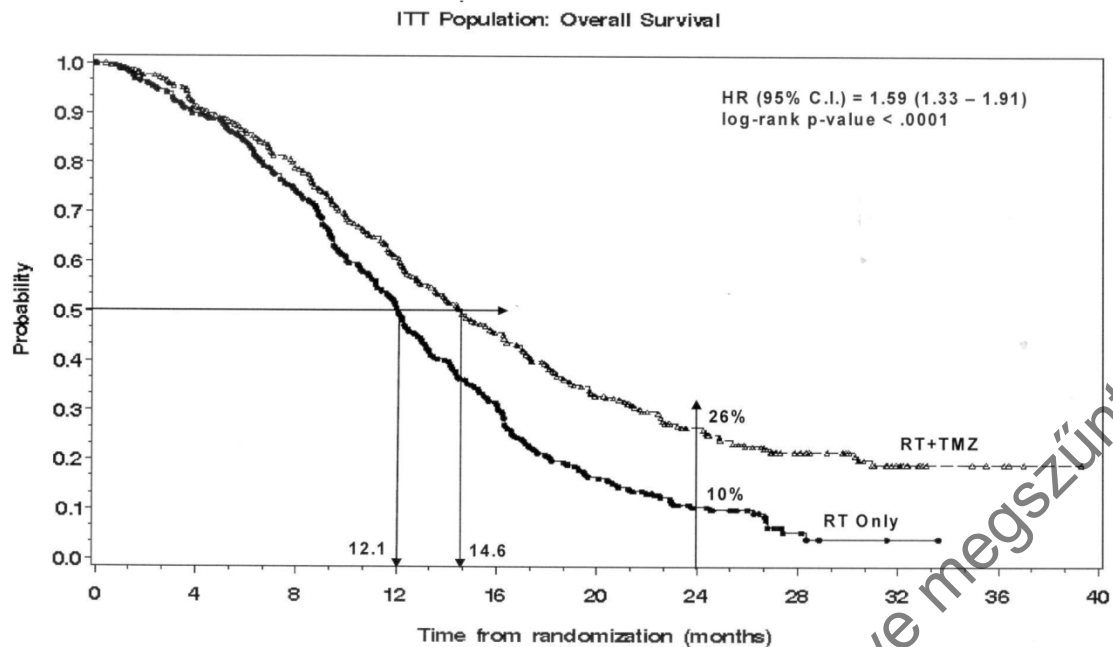
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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 multiformében szenvedő betegek esetében az RT mellett kísérőterápiaként, majd ezt követően monoterápiaként alkalmazott TMZ statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a túlélést a kizárólag RT alkalmazása esetén tapasztalható túléléshez képest (1. ábra).



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

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

#### Recidiváló vagy progrediáló malignus glioma

Azokra a glioblastoma multiformében szenvedő betegekre (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító 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%- $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

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

#### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

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

### Felszívódás

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

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid 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.

#### 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 Sandozt 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/017



EU/1/10/617/018  
EU/1/10/617/033  
EU/1/10/617/034

**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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt csak az agydaganatok kezelésében jártas onkológus szakorvos rendelheti.

Hányáscsillapító kezelés alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Glioblastoma multiformével újonnan diagnosztizált felnőtt betegek*

A Temozolomide Sandozt 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $\leq 1$ -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                                                                                                | $\geq 10$ és $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$                  |
| CTC nem hematológiai toxicitás (kivéve alopecia, hányinger és hányás)                                          | CTC 2-es súlyossági 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  $\leq 1$ -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)  $150 \text{ mg/m}^2$  naponta egyszer, 5 napon keresztül, melyet 23 nap terápiamentes időszak követ. A második ciklus kezdetén a dózist  $200 \text{ mg/m}^2$ -re kell emelni, amennyiben az 1. ciklus alatt a CTC nem hematológiai toxicitás  $\leq 2$ -es súlyossági fokú (kivéve alopecia, hányinger és hányás), az abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  és a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  volt. Amennyiben a 2. ciklusban 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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 <sup>b</sup> |

- a: a TMZ dózisszintek felsorolása a 2. táblázatban található
- b: a TMZ kezelést le kell állítani, amennyiben:
- a -1-es dózisszint ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>-es TMZ adagot kell adni naponta egyszer, az első 5 napon át, amit 23 napos kezelési szünet követ (összesen 28 nap). A korábban kemoterápiával kezelt betegeknél a kezdő adag 150 mg/m<sup>2</sup> naponta egyszer, amit a második ciklusban napi egyszeri 200 mg/m<sup>2</sup>-re kell emelni, s ezt 5 napon keresztül kell adni, amennyiben nem jelentkezik hematológiai toxicitás (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A 3 éves vagy annál idősebb betegek esetében a TMZ csak recidiváló, illetve progrediáló malignus 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 Sandoz 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  $\leq 1$  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:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  és  $200 \text{ mg/m}^2$ . Az ajánlott legalacsonyabb dózis:  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Gyermekek és serdülők

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

### 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 Sandoz 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  $150 \text{ mg m}^2$  TMZ dózist kaptak, teratogén és/vagy főtotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Temozolomide Sandoz 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Fertőzések, herpes zoster, pharyngitis <sup>a</sup> , szájüregi candidiasis                                                                                                                                                                                              |
| Nem gyakori:                                                           | Opportunista fertőzések (köztük PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpeszes agyvelőgyulladás <sup>†</sup> , cytomegalovírus (CMV) fertőzés, CMV reaktiváció, hepatitis B vírus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktiválódó fertőzés, sebfertőzés, gastroenteritis <sup>b</sup> |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nem gyakori:                                                           | Myelodysplasiás szindróma (MDS), másodlagos malignitások, beleértve a myeloid leukaemiát is                                                                                                                                                                              |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Lázás neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia                                                                                                                                                                                       |
| Nem gyakori:                                                           | Elhúzódó pancytopenia, aplasticus anaemia <sup>†</sup> , pancytopenia, petechiák                                                                                                                                                                                         |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nem gyakori:                                                           | Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Endokrin betegségek és tünetek</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gyakori:                                                               | Cushingoid tünetek <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Beleértve a fül-fájást, a kellemetlen érzést a fülben

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

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

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

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

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

Újonnan diagnosztizált glioblastoma multiforme

## *Laboratóriumi eredmények*

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/m<sup>2</sup>-es (az 5 napos ciklusra számított teljes adag) adagokat értékelték betegeknél. A dózislimitáló toxicitás hematológiai eredetű volt, és bármely dózis esetében

előfordult, de a magasabb dózisok esetén 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 O<sup>6</sup> helyzetű alkilációjával, majd ezt követően N<sup>7</sup> helyzetben bekövetkező, további alkilációjával függ össze. A kialakuló sejtkárosodásokhoz hozzájárul a megkezelt melléktermék rendellenes reparációja is.

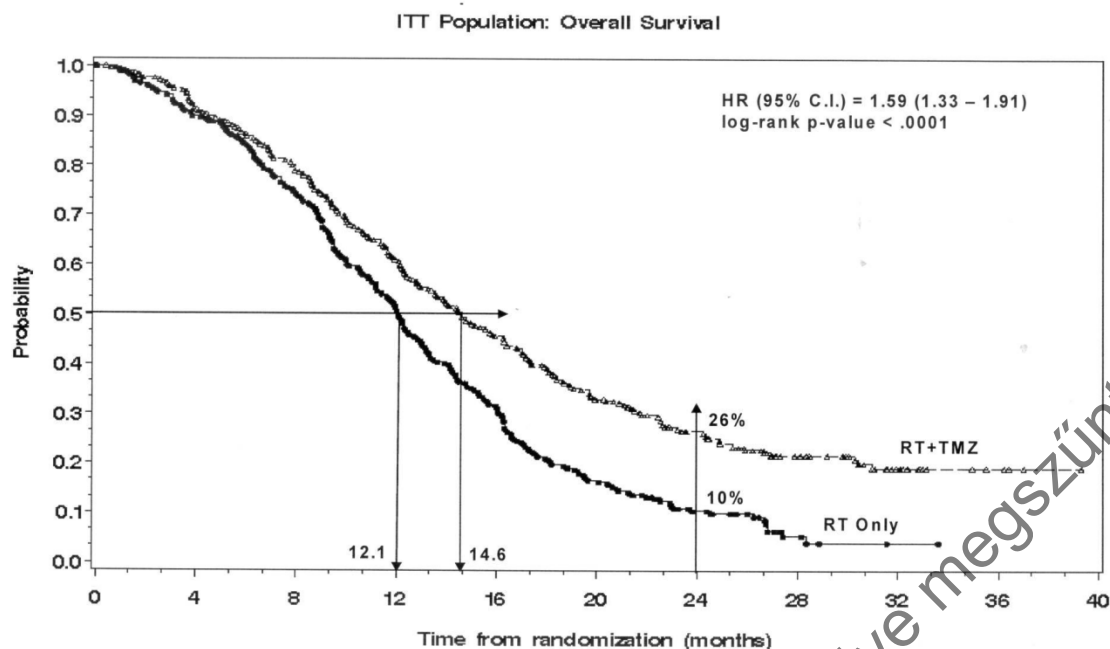
#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### 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/m<sup>2</sup>) kezelésben is részesültek. Ezt 4 héttel az RT befejezése után TMZ monoterápia követte (150-200 mg/m<sup>2</sup>) az 1-től az 5. napig 28 napos 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]  $\geq 70$ ) vonatkozó klinikai hatékonysági adatok, akiknél a műtét és RT után romlás vagy kiújulás jelentkezett, két, szájon át alkalmazott TMZ-vel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak. Az egyik egy 138 betegen végzett, nem összehasonlító 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% -  $\chi^2$  p = 0,008), ahol a PFS középértéke 2,89 illetve 1,88 hónap volt (log rang p = 0,0063). A túlélés középértéke 7,34, illetve 5,66 hónap volt a TMZ, illetve a procarbazin esetében (log rang p = 0,33). A 6. hónapban a túlélő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a TMZ (60%), mint a procarbazin karon (44%) ( $\chi^2$  p = 0,019). A korábban kemoterápiában részesült betegek közül azoknál volt hasznos a kezelés, akiknél a KPS  $\geq 80$  volt.

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

#### Recidiváló anaplasticus astrocytoma

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

### Felszívódás

Felnőtt 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). <sup>14</sup>C-vel jelölt TMZ orális adagolása után a széklettel kiválasztott <sup>14</sup>C a beadást követően 7 nappal átlagosan 0,8% volt, ami teljes felszívódásra utal.

### Eloszlás

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

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

### Elimináció

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

*Kapszulatartalom:*

Vízmentes laktóz

Vízmentes koloid 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.

#### 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 Sandozt 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

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/021  
EU/1/10/617/022  
EU/1/10/617/035  
EU/1/10/617/036



**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

## **II. MELLÉKLET**

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

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

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

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 Sandoz 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, 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(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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/001  
EU/1/10/617/002

**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 Sandoz 5 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

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 Sandoz 20 mg kemény kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

20 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, 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.

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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/005  
EU/1/10/617/006

**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 Sandoz 20 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

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 Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/009  
EU/1/10/617/010

**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 Sandoz 100 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

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 Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/013  
EU/1/10/617/014

**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 Sandoz 140 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.



|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

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 Sandoz 180 mg kemény kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 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, 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.

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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/017  
EU/1/10/617/018

**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 Sandoz 180 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

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 Sandoz 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)

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

#### 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/021  
EU/1/10/617/022

**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 Sandoz 250 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

**A TARTÁLY CÍMKÉJE**

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

Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 5 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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, 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/025  
EU/1/10/617/026

**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 Sandoz 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 Sandoz 20 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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, 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/027  
EU/1/10/617/028

**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 Sandoz 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 Sandoz 100 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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, 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/029  
EU/1/10/617/030

**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 Sandoz 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 Sandoz 140 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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, 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/031  
EU/1/10/617/032

**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 Sandoz 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 Sandoz 180 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/033  
EU/1/10/617/034

**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 Sandoz 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 Sandoz 250 mg kapszula  
temozolomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

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

EU/1/10/617/035  
EU/1/10/617/036

**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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 ny kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**TASAK CÍMKE**

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

Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 5 mg kemény kapszula**

**Temozolomide Sandoz 20 mg kemény kapszula**

**Temozolomide Sandoz 100 mg kemény kapszula**

**Temozolomide Sandoz 140 mg kemény kapszula**

**Temozolomide Sandoz 180 mg kemény kapszula**

**Temozolomide Sandoz 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 Sandoz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Temozolomide Sandoz szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Temozolomide Sandozt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Temozolomide Sandozt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

A Temozolomide Sandozt 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 Sandozt ezeknél a daganatoknál abban az esetben alkalmazzák, ha azok a hagyományos kezelést követően kiújulnak vagy súlyosbodnak.

## 2. Tudnivalók a Temozolomide Sandoz szedése előtt

### Ne szedje a Temozolomide Sandozt:

- 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 Sandoz 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 Sandozt 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 Sandoz kezelés leállítására. Gyakran fognak Önnél vérvizsgálatot végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék a Temozolomide Sandoz 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 Sandoz-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 Sandozt bevennie, amíg a hányást sikerül megszüntetni. Ha az első adag bevétele követően hányana, 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 Sandoz 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 Sandozt szedtek.

### Egyéb gyógyszerek és a Temozolomide Sandoz

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

### **Terhesség és 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 Sandoz kezelést kapnia, kivéve, ha kezelőorvosa szerint Önnek erre egyértelműen szüksége van.

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

A szoptatást a Temozolomide Sandoz kezelés alatt abba kell hagynia.

### **Férfiak nemzőképessége**

A Temozolomide Sandoz kezelés végleges terméketlenséget okozhat. A Temozolomide Sandozot 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 himivarsejtek tárolására vonatkozóan.

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

A Temozolomide Sandoz 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 Sandoz laktózt és nátriumot tartalmaz**

A Temozolomide Sandoz 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 Sandozt?**

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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozzal végzett kezelés követ (monoterápiás fázis).

A kombinációs fázis során kezelőorvosa a Temozolomide Sandoz kezelést 75 mg/m<sup>2</sup> adagban fogja kezdeni (szokásos adag). Ön ezt az adagot fogja szedni minden nap, 42 napon keresztül (legfeljebb 49 napig), sugárkezeléssel kombinálva. Vérszámától és/vagy attól függően, hogy a kombinációs fázis során Ön mennyire tolerálta a gyógyszert, a Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandozt, naponta egyszer, minden ciklus első 5 napján (ezek az „adagolási napok”). Az első adag  $150 \text{ mg/m}^2$  lesz. Ezt 23 Temozolomide Sandoz-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 Sandozt 5 napig, majd újra 23 Temozolomide Sandoz-mentes nap következik. Vérsejtszámától és/vagy attól függően, hogy az egyes ciklusok során Ön mennyire tolerálta a gyógyszert, a Temozolomide Sandoz adagját módosíthatják, adását elhalaszthatják, illetve a kezelést leállíthatják.

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

A Temozolomide Sandoz kezelési ciklusa 28 napos.

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

Amennyiben korábban nem részesült kemoterápiában, az Ön Temozolomide Sandoz adagja az első 5 nap során napi  $200 \text{ mg/m}^2$  lesz. Amennyiben korábban már részesült kemoterápiában, akkor az Ön Temozolomide Sandoz adagja az első 5 nap során napi  $150 \text{ mg/m}^2$  lesz.

Ezután 23 Temozolomide Sandoz-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 Sandozt 5 napig, majd újra 23 Temozolomide Sandoz-mentes nap következik.

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

Hogyan kell szedni a Temozolomide Sandozt

Az előírt Temozolomide Sandoz 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 kerülni 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).

| Hatáserősség                                      | Kapszulasapka színe |
|---------------------------------------------------|---------------------|
| Temozolomide Sandoz <b>5 mg</b> kemény kapszula   | zöld                |
| Temozolomide Sandoz <b>20 mg</b> kemény kapszula  | sárga               |
| Temozolomide Sandoz <b>100 mg</b> kemény kapszula | rózsaszín           |
| Temozolomide Sandoz <b>140 mg</b> kemény kapszula | kék                 |
| Temozolomide Sandoz <b>180 mg</b> kemény kapszula | gesztenyebarna      |
| Temozolomide Sandoz <b>250 mg</b> kemény kapszula | fehér               |

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

- hány kapszulát kell bevennie minden egyes adagolási napon. Kérje meg kezelőorvosát vagy a 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 Sandozt 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 Sandozt vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Temozolomide Sandozt**

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 idő előtt abbahagyja az Temozolomide Sandoz szedését**

A Temozolomide Sandoz kezelési ciklust ne szakítsa meg, csak az erre kezelőorvosától utasítást kap.

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 Sandoz-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 vérképeének változását, és ő határozza meg, hogy szükséges-e speciális kezelés. Néhány esetben szükség lehet a Temozolomide Sandoz 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 vérsejtszám (csökkent neutrofilejtszám, 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 vizelet, vizelet-visszatartási nehézség
- láz, influenzaszerű tünetek, fájdalom, rossz közérzet, megfázás vagy influenza
- vízvisszatartás, ládagadás
- 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 vérsejtszám (pancitopénia, anémia, leukopénia)
- vörös foltok a bőr alatt
- diabétesz inszpidusz (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
- vizeelési nehézség
- hüvelyi vérzés, hüvelyi irritáció, menstruáció kimaradása, illetve erős menstruációs vérzés, emlőfájdalom, merevedési zavar
- reszketés, arcpuffadás, a nyelv elszíneződése, szomjúság, fogbetegség.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 Sandozt tárolni?**

Ez 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 a megadott 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 az Temozolomide Sandoz?**

- A készítmény hatóanyaga a temozolomid.

*Temozolomide Sandoz 5 mg kemény kapszula*  
5 mg temozolomid kemény kapszulánként.

*Temozolomide Sandoz 20 mg kemény kapszula*  
20 mg temozolomid kemény kapszulánként.

*Temozolomide Sandoz 100 mg kemény kapszula*

100 mg temozolomid kemény kapszulánként.

*Temozolomide Sandoz 140 mg kemény kapszula*

140 mg temozolomid kemény kapszulánként.

*Temozolomide Sandoz 180 mg kemény kapszula*

180 mg temozolomid kemény kapszulánként.

*Temozolomide Sandoz 250 mg kemény kapszula*

250 mg temozolomid kemény kapszulánként.

- A kapszula egyéb összetevői a következők:

*Temozolomide Sandoz 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), indigokármin (E 132), víz.
- *jelölőfesték:* sellak, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid

*Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 140 mg kemény kapszula*

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

*Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Üveg



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

#### Tasak

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

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### *Temozolomide Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Ausztria

#### **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  
Medialaan 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](mailto: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](mailto: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](mailto:info.danmark@sandoz.com)

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 39205 42-1305  
[dra.co\\_de@hexal.com](mailto: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

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
[Info.hungary@sandoz.com](mailto: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](mailto: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](mailto:info.danmark@sandoz.com)

**Österreich**

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

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.

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  
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

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.  
Verovškova 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