

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 5 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 132,8 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak grønn topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”Temodal”. Hoveddelen er merket med ”5 mg”, Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet



<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multifforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
<b>Øyesykdommer</b>		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
<b>Hjertesykdommer</b>		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
<b>Karsykdommer</b>		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørrehet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		
Svært vanlige:	Utslett, alopesi	Utslett, alopesi
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

#### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoksiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

#### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnlighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopesi
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

#### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

#### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

#### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for

begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

### Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymmer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup>Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\*Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale [meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

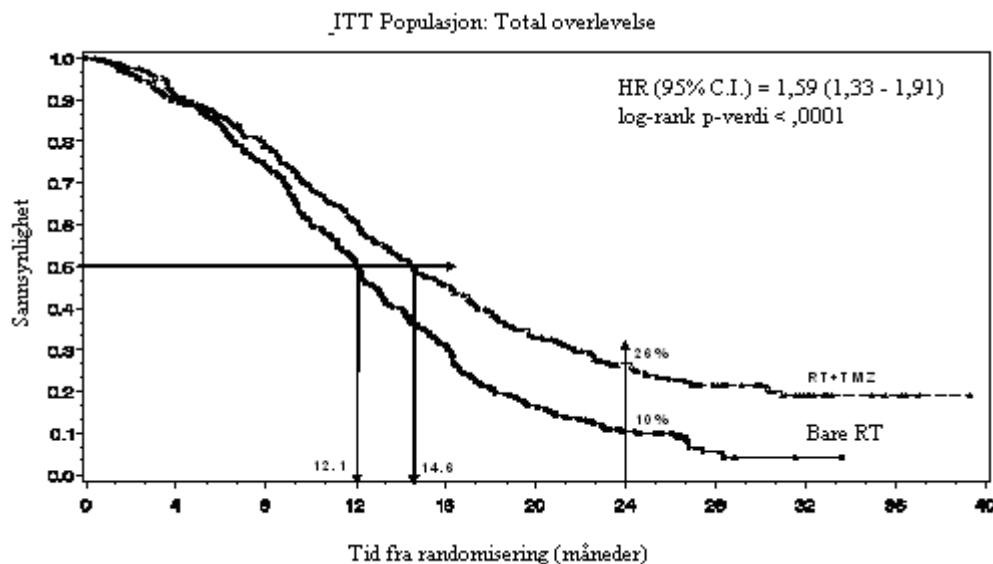
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som ”salvage” behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmentilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almentilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,

hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsakelig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for

toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocyt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat,  
gult jernoksid (E 172),  
indigokarmin (E 132).

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.



## Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikre polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/001  
EU/1/98/096/002  
EU/1/98/096/024  
EU/1/98/096/025

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 20 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 182,2 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak gul topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”Temodal”. Hoveddelen er merket med ”20 mg”, Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.



## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av tretthet og søvnighet (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multifforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
<b>Øyesykdommer</b>		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
<b>Hjertesykdommer</b>		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
<b>Karsykdommer</b>		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørrehet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		
Svært vanlige:	Utslett, alopesi	Utslett, alopesi
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

#### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoksiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

#### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnlighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopesi
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

#### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

#### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

#### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for

begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

### Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

## 4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

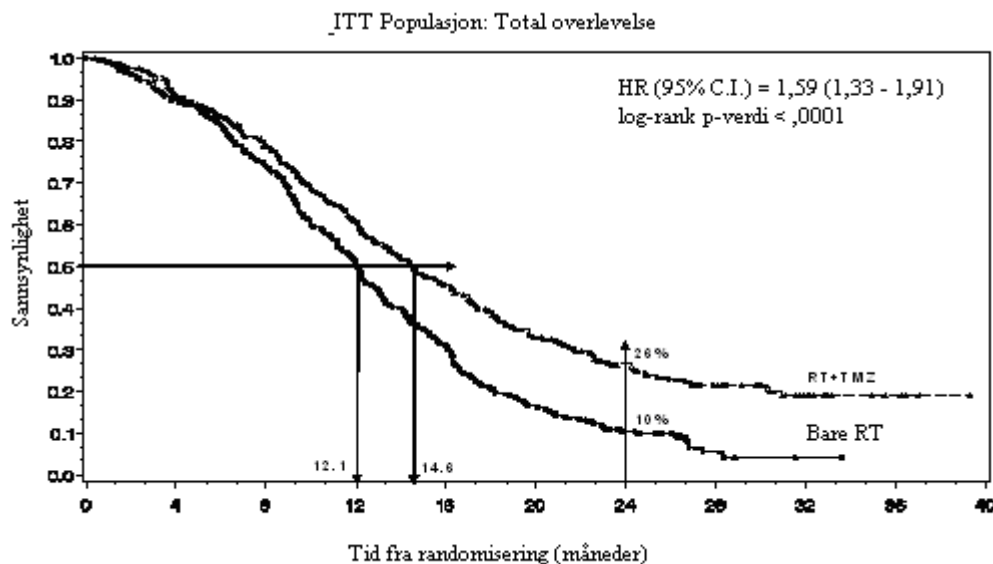
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som ”salvage” behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmentilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almentilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,

hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsaklig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylerende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for



toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat,  
gult jernoksid (E 172).

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

## Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseget i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/003  
EU/1/98/096/004  
EU/1/98/096/013  
EU/1/98/096/014

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 100 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 175,7 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel)

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak rosa topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”Temodal”. Hoveddelen er merket med ”100 mg”, Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal harde kapsler er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopeci, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopeci, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.



#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet

Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
Øyesykdommer		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
Karsykdommer		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørhet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige:	Utslett, alopeci	Utslett, alopeci
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzzymer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoksiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)

Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopeci
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

## Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale [meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

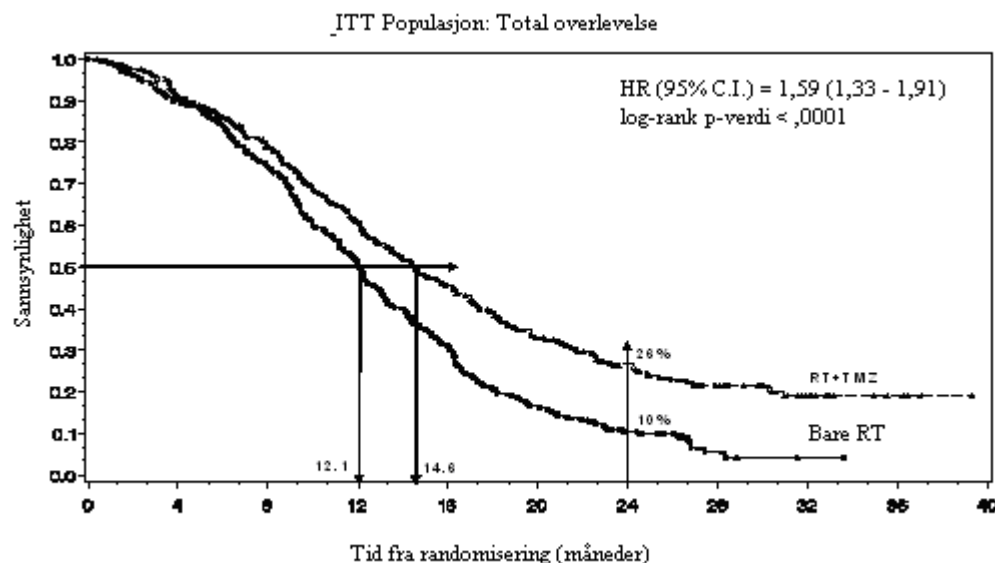
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som ”salvage” behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmenntilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almenntilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,



hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsakelig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for

toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocyt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat,  
rødt jernoksid (E 172).

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

## Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseget i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/005  
EU/1/98/096/006  
EU/1/98/096/015  
EU/1/98/096/016

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 140 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 246 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel)

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en blå topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”Temodal”. Hoveddelen er merket med ”140 mg”, Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.



## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
<b>Øyesykdommer</b>		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
<b>Hjertesykdommer</b>		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
<b>Karsykdommer</b>		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørhet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		
Svært vanlige:	Utslett, alopesi	Utslett, alopesi
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

#### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoksiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

#### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	

Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnlighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopesi
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

## Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale [meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

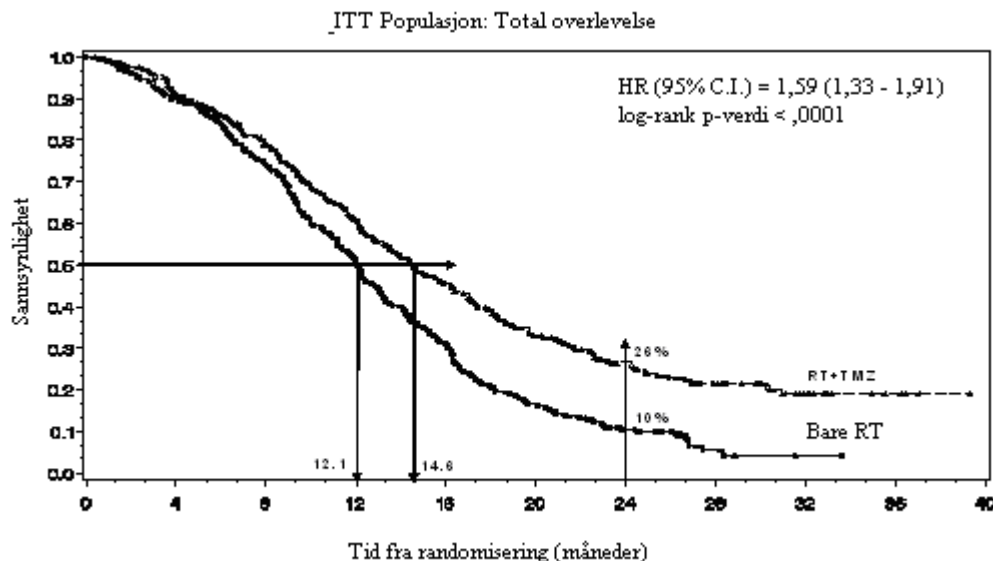
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som ”salvage” behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)



Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmentilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almentilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkernes utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazin-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,

hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsakelig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for

toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat,  
indigokarmin (E 132).

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

## Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/009  
EU/1/98/096/010  
EU/1/98/096/017  
EU/1/98/096/018

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 180 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 316,3 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak oransje topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”Temodal”. Hoveddelen er merket med ”180 mg”, Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### *Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme*

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.



### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet

Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
Neurologiske sykdommer		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, neurologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, neurologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
Øyesykdommer		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
Karsykdommer		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørhet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige:	Utslett, alopeci	Utslett, alopeci
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzzymer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)

Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnlighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopeci
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

## Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale [meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksiciteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

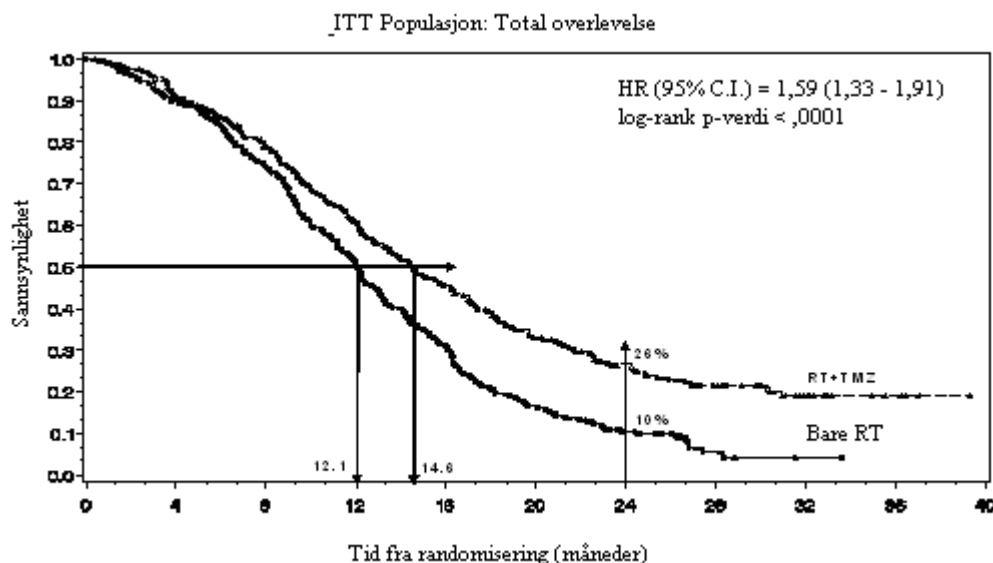
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som "salvage" behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmentilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almentilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,

hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsakelig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for

toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat,  
gult jernoksid (E 172),  
rødt jernoksid (E 172).

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

## Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseget i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/011  
EU/1/98/096/012  
EU/1/98/096/019  
EU/1/98/096/020

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 250 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 154,3 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel og topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "Temodal". Hoveddelen er merket med "250 mg", Schering-Plough-logoen og to striper.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet



<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingssyklusfrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

#### Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ.  
Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

## Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

## Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av  $C_{max}$  med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{max}$  er klinisk signifikant, skal Temodal gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron,  $H_2$ - reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

##### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

##### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning
Psykiatriske lidelser		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multifforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
<b>Øyesykdommer</b>		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
<b>Hjertesykdommer</b>		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
<b>Karsykdommer</b>		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørrehet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		
Svært vanlige:	Utslett, alopesi	Utslett, alopesi
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, flushing, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoksiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	

Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopesi
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.



## Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale [meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

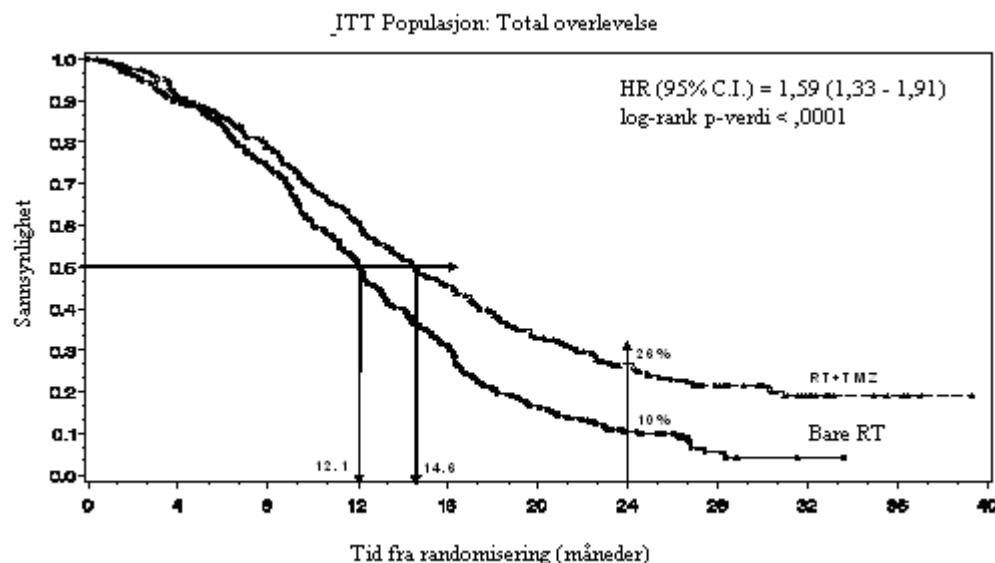
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som ”salvage” behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmentilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almentilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA,

hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsakelig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for

toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocyt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

laktose, vannfri,  
kolloidal vannfri silika,  
natriumstivelseglykolat type A,  
vinsyre,  
stearinsyre.

#### Kapselskall:

gelatin,  
titandioksid (E 171),  
natriumlaurylsulfat.

#### Merking:

skjellakk,  
propylenglykol,  
renset vann,  
ammoniumhydroksid,  
kaliumhydroksid,  
svart jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

#### Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Flaske

Type I brune glassflasker med barnesikkert polypropylenlokk inneholdende 5 eller 20 harde kapsler. Kartongen inneholder en flaske.

### Dosepose

Doseposene består av lineært lavtetthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat. Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong. Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/007  
EU/1/98/096/008  
EU/1/98/096/021  
EU/1/98/096/022

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning, 2,5 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 2,4 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling.
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temodal skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

#### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temodal administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

#### *Samtidig fase*

TMZ gis i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$



- antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopeci, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold <sup>a</sup>	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopeci, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; antall trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CTC ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  Grad 1 (unntatt alopeci, kvalme og oppkast).

### *Monoterapifase*

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter økes dosen til  $200 \text{ mg/m}^2$  hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad  $\leq 2$  (unntatt alopeci, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på  $200 \text{ mg/m}^2$  pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose ( $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ )	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå <sup>a</sup>	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopeci, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopeci, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

#### *Eldre pasienter*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres **kun som en intravenøs infusjon**. Det **skal ikke** gis via andre administrasjonsveier som intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Riktig dose TMZ skal infuseres intravenøst over en periode på 90 minutter ved bruk av en pumpe.

Som med andre lignende kjemoterapeutiske midler anbefales forsiktighet for å unngå ekstravasasjon. Det ble rapportert uønskede lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (for det meste milde og kortvarige) hos pasienter som fikk Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Prekliniske studier har ikke vist permanent vevsskade (se pkt. 4.8 og 5.3).

Temodal er også tilgjengelig som en hard kapselformulering (oral bruk). Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gitt som en intravenøs infusjon over 90 minutter er bioekvivalent med den harde kapselformuleringen (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

#### Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

#### HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

## Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal bør legen vurdere nytte/ risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers-syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

## Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ. Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

### *Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

### *Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer*

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

## Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter  $> 1,5 \times 10^9/l$  og antall blodplater  $> 100 \times 10^9/l$ . Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller dersom antall blodplater er  $< 50 \times 10^9/l$  i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den laveste anbefalte dosen er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

## Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

## Natrium

Dette legemidlet inneholder 2,4 mmol natrium per hetteglass. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron, H<sub>2</sub>-reseptor antagonister eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

## Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ.

#### Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne opptil 6 månedene etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnhighet (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Erfaring fra kliniske studier med harde kapsler

Hos pasienter behandlet med TMZ, brukt enten i kombinasjon med RT eller som monoterapi etter RT for nydiagnostisert glioblastoma multiforme, eller som monoterapi hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer, var de rapporterte, svært vanlige bivirkningene like: kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine og fatigue. Kramper ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme som fikk monoterapi. Utslett ble svært vanlig rapportert hos pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme behandlet med TMZ samtidig med RT og også som monoterapi, og vanlig rapportert hos pasienter med residiverende gliomer. De fleste hematologiske bivirkningene ble vanlig rapportert eller svært vanlig rapportert for begge indikasjonene (Tabell 4 og 5). Frekvensen av grad 3-4 laboratoriefunn er presentert etter hver tabell.

I tabellene er bivirkningene klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Tabell 4 viser bivirkninger sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme under den samtidige- og monoterapifasen av behandlingen.

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklassesystem	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlige:	Infeksjon, <i>herpes simplex</i> , sårinfeksjon, faryngitt, oral candidiasis	Infeksjon, oral candidiasis
Mindre vanlige:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensalignende symptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni, anemi	Lymfopeni, petekkier
Endokrine sykdommer		
Mindre vanlige:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige:	Anoreksi	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, vekttap	Vekttap
Mindre vanlige:	Hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase, vektøkning	Hyperglykemi, vektøkning

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
<b>Psykiatriske lidelser</b>		
Vanlige:	Angst, emosjonell labilitet, søvnløshet	Angst, depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet
Mindre vanlige:	Agitasjon, apati, adferdsforstyrrelse, depresjon, hallusinasjon	Hallusinasjon, amnesi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Hodepine	Kramper, hodepine
Vanlige:	Kramper, nedsatt bevissthet, søvnighet, afasi, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor	Hemiparese, afasi, svekket balanse, søvnighet, forvirring, svimmelhet, svekket hukommelse, svekket konsentrasjon, dysfasi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), nevropati, perifer nevropati, parestesi, taleforstyrrelse, tremor
Mindre vanlige:	Status epilepticus, ekstrapyramidale symptomer, hemiparese, ataksi, svekket kognisjon, dysfasi, unormal gange, hyperestesi, hypoestesi, nevrologisk forstyrrelse (NOS), perifer nevropati	Hemiplegi, ataksi, unormal koordinasjon, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse
<b>Øyesykdommer</b>		
Vanlige:	Tåkesyn	Synsfeltforstyrrelse, tåkesyn, diplopi
Mindre vanlige:	Hemianopi, redusert synsskarphet, synsforstyrrelse, synsfeltforstyrrelse, øyesmerte	Redusert synsskarphet, øyesmerte, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		
Vanlige:	Svekket hørsel	Svekket hørsel, tinnitus
Mindre vanlige:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, øreverk	Døvhets, vertigo, øreverk
<b>Hjertesykdommer</b>		
Mindre vanlige:	Palpitasjon	
<b>Karsykdommer</b>		
Vanlige:	Blødning, ødem, leggødem	Blødning, dyp venetrombose, leggødem
Mindre vanlige:	Cerebral blødning, hypertensjon	Lungeembolisme, ødem, perifert ødem
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Vanlige:	Dyspné, hoste	Dyspné, hoste
Mindre vanlige:	Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet	Pneumoni, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Svært vanlige:	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	Stomatitt, diaré, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi	Stomatitt, diaré, dyspepsi, dysfagi, munntørhet
Mindre vanlige:		Abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse (NOS), gastroenteritt, hemoroider
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		

<i>Tabell 4. Bivirkninger under samtidig- og monoterapibehandlingsfase sett ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multifforme</i>		
Organklasser	TMZ + samtidig RT n=288*	TMZ monoterapi n=224
Svært vanlige:	Utslett, alopesi	Utslett, alopesi
Vanlige:	Dermatitt, tørr hud, erytem, pruritus	Tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	Hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, unormal pigmentering	Erytem, unormal pigmentering, økt svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige:	Muskelsvakhet, artralgi	Muskelsvakhet, artralgi, smerte i muskel-skjelett, myalgi
Mindre vanlige:	Myopati, ryggsmerte, smerte i muskel-skjelett, myalgi	Myopati, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige:	Urineringsfrekvens, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanlige:		Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Mindre vanlige:	Impotens	Vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige:	Fatigue	Fatigue
Vanlige:	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, ansiktsødem, smerte, smaksforandring	Allergisk reaksjon, feber, stråleskade, smerte, smaksforandring
Mindre vanlige:	Asteni, rødming, hetetokter, forverret sykdomstilstand, stivhet, misfarget tunge, parosmi, tørste	Asteni, ansiktsødem, smerte, forverret sykdomstilstand, stivhet, tannsykdom
Undersøkelser		
Vanlige:	Forhøyet ALAT	Forhøyet ALAT
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet gamma GT, forhøyet ASAT	

\*En pasient som var randomisert til kun RT-gruppen, fikk Temodal + RT.

#### *Laboratorieresultater*

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopenene hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

#### *Residiverende eller progressive maligne gliomer*

I kliniske studier var de mest frekvente behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser, spesielt kvalme (43 %) og oppkast (36 %). Disse bivirkningene var vanligvis Grad 1 eller 2 (0 – 5 oppkastepisoder i løpet av 24 timer) og var enten selvbegrensende eller lett kontrollerbar med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert i kliniske studier for residiverende eller progressive maligne gliomer og etter markedsføring av Temodal.

<i>Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	



Sjeldne:	Opportunistiske infeksjoner, inklusive PCP
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Nøytropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanlige:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Vektreduksjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Søvnlighet, svimmelhet, parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme, forstoppelse
Vanlige:	Diaré, abdominale smerter, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe, alopeci
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, erythroderma, urticaria, eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue
Vanlige:	Feber, asteni, stivhet, sykdomsfølelse, smerte, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne:	Allergiske reaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem

### *Laboratorieverdier*

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for

begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

#### Erfaring fra kliniske studier med i.v.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gir ekvivalent TMZ-dose og eksponering for både TMZ og den aktive metabolitten MTIC tilsvarende som for Temodal harde kapsler (se pkt. 5.2). Bivirkninger rapportert i de to studiene med intravenøs formulering (n=35) men som ikke ble rapportert i studier med harde kapsler, var reaksjoner på infusjonsstedet: smerte, irritasjon, pruritus, varmfølelse, hevelse, erytem og hematom.

#### Erfaring etter markedsføring

I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger blitt identifisert under eksponering etter markedsføring:

<i>Tabell 6. Oppsummering av bivirkninger rapportert med temozolomid etter markedsføring</i>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	cytomegalovirus infeksjon, reaktivert infeksjon som cytomegalovirus, hepatitt B virus <sup>†</sup> , herpetisk meningoencefalitt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært sjeldne:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Svært sjeldne:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
<b>Endokrine sykdommer*</b>	
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært sjeldne:	interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, respirasjonssvikt <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i lever og galleveier*</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzzymer
Mindre vanlige:	hyperbilirubinemi, kolestase, hepatitt, leverskade, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom

<sup>†</sup> Inkludert tilfeller med dødelig utfall

\* Frekvenser estimert basert på relevante kliniske studier

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

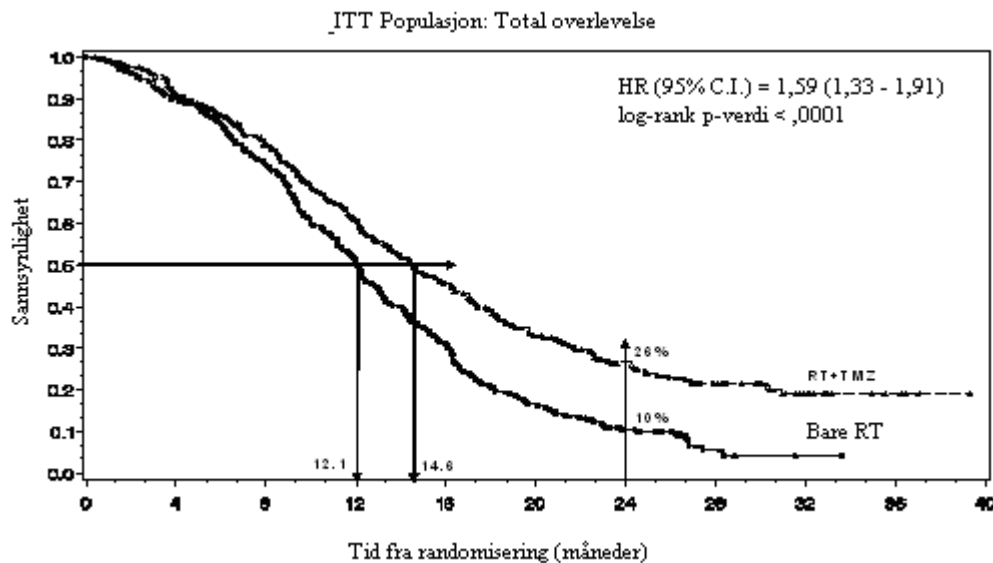
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som "salvage" behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 2 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmenntilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

#### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square  $p=0,008$ ) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank  $p=0,0063$ ). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank  $p=0,33$ ). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS  $\geq 80$ .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almenntilstanden (reduksjon til en KPS på  $< 70$  eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  til 0,03).

#### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale

undersøkers utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for ”intent-to-treat” populasjonen (ITT) n=162. Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA, hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

I en open-label, to-veis crossover bioekvivalensstudie av farmakokinetikken til oral og intravenøs TMZ hos pasienter med primære CNS-maligniteter, var Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning administrert i en dose på 150 mg/m<sup>2</sup> over 90 minutter bioekvivalent for C<sub>max</sub> og AUC for TMZ og MTIC, sammenlignet med Temodal harde kapsler. Gjennomsnittlige C<sub>maks</sub>-verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 7,4 µg/ml og 320 ng/ml, etter en 90 minutters intravenøs infusjon. Gjennomsnittlige AUC (0 → ∞) verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 25 µg•h/ml og 1004 ng•h/ml.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

### Eliminasjon

Halveringstiden (t<sub>1/2</sub>) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av <sup>14</sup>C foregår hovedsaklig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

### Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både for barn og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

Den intravenøse formuleringen forårsaket lokal irritasjon ved injeksjonsstedet hos både kaniner og rotter. Irritasjonen var forbigående og ble ikke assosiert med varig vevsskade.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mannitol (E421)  
Treonin  
Polysorbat 80  
Natriumsitrat (for justering av pH)  
Saltsyre, konsentrert (for justering av pH)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 4 år

Rekonstituert oppløsning:

Etter rekonstituering er den kjemiske og fysikalske bruksstabiliteten blitt vist i 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstiden.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens eget ansvar, og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare type 1 hetteglass forseglet med gummipropper av bromobutyl og aluminiumforsegling med ferskenfarget avrivbar hette. Hvert hetteglass inneholder 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml finnes i pakninger med 1 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Bruk av hansker og aseptisk teknikk er påkrevd. Dersom Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Hvert hetteglass må rekonstitueres med 41 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den ferdige oppløsningen inneholder 2,5 mg/ml TMZ. Hetteglassene skal forsiktig roteres og ikke ristes. Oppløsningen skal inspiseres nøye og de hetteglassene som inneholder synlige partikler skal ikke brukes. Et volum opp til 40 ml rekonstituert oppløsning skal trekkes opp i henhold til den totale foreskrevne dose og overføres til en tom 250 ml -infusjonspose (PVC eller polyolefin). Pumpens slange skal være festet til posen. Slangen renses og lukkes deretter. Temodal 2,5 mg/ml må administreres som intravenøs infusjon **kun** over en periode på 90 minutter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Da det ikke foreligger tilleggsdata, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller infuseres samtidig i samme intravenøse slange.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/023

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist op den Berg  
Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 5 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/001 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/002 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 5 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 20 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 20 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/003 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/004 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 20 mg



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 100 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/005 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/006 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 100 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 140 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 140 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/009 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/010 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 140 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 180 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 180 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/011 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/012 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 180 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 1 FLASKE MED 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 250 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 250 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/007 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/008 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 250 mg



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED  
TEMODAL 5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 5 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED  
TEMODAL 20 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 20 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED  
TEMODAL 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 100 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED TEMODAL 140 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 140 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED  
TEMODAL 180 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 180 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR FLASKER INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER MED  
TEMODAL 250 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 250 mg harde kapsler  
temozolomid  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 5 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 5 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/024 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/025 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 5 mg



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 20 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 20 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/013 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/014 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 20 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 100 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 100 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/015 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/016 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 100 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 140 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 140 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/017 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/018 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 140 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 180 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 180 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/019 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/020 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 180 mg



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 250 mg  
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 250 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler i doseposer  
20 harde kapsler i doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/021 (5 harde kapsler)  
EU/1/98/096/022 (20 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 250 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 5 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 20 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 20 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 100 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 140 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 140 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 180 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 180 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 250 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temodal 250 mg kapsler  
temozolomidum  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 kapsel

**6. ANNET**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.  
Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg temozolomid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat og konsentrert saltsyre til pH-justering.  
For natrium, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass 100 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Kun til intravenøs bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**  
Unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Etter rekonstituering, bruk oppløsningen innen 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstid.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/023

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASS ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.  
Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat og saltsyre.  
For natrium, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
100 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk.  
Til engangsbruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Cytostatikum**  
Unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Etter rekonstituering, bruk oppløsningen innen 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstiden.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/096/023

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Temodal 5 mg harde kapsler**  
**Temodal 20 mg harde kapsler**  
**Temodal 100 mg harde kapsler**  
**Temodal 140 mg harde kapsler**  
**Temodal 180 mg harde kapsler**  
**Temodal 250 mg harde kapsler**

temozolomid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut til kun deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Temodal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Temodal
3. Hvordan du bruker Temodal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Temodal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Temodal er og hva det brukes mot**

Temodal inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot kreft.

Temodal brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulst:

- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temodal brukes først i kombinasjon med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temodal brukes mot disse svulstene ved tilbakefall eller forverring etter standardbehandling.

### **2. Hva du må vite før du bruker Temodal**

**Bruk ikke Temodal**

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (en kreftmedisin, noen ganger kalt DTIC). Tegn på allergisk reaksjon inkluderer følelsen av kløe, kortpustethet eller pipende pust, opphovning av ansiktet, lepper, tunge eller svelg.
- dersom nivået av visse blodceller er kraftig redusert (myelosuppressjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for god

blodkoagulering. Din lege vil ta blodprøver for å forsikre seg om at du har nok av disse blodcellene før du starter opp behandlingen.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temodal

- siden du skal følges tett opp for en eventuell utvikling av en alvorlig form for brystinfeksjon kalt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Hvis du er en nydiagnostisert pasient (glioblastoma multiforme) kan det være du får Temodal i 42 dager sammen med strålebehandling. I slike tilfeller vil legen din også forskrive medisin som hjelper deg å forebygge denne formen for lungebetennelse (PCP).
- dersom du har hatt eller har hepatitt B infeksjon. Dette fordi Temodal kan gjøre at hepatitt B blir aktiv igjen, som i noen tilfeller kan være dødelig. Pasientene vil bli nøye sjekket av legen sin for symptomer på en slik infeksjon før behandlingen starter.
- dersom du har lave verdier av røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater eller blødningsforstyrrelser før behandlingen starter, eller hvis du utvikler dette under behandling. Legen din kan bestemme at dosen skal reduseres eller at behandlingen skal utsettes, stoppes eller endres. Du kan også ha behov for annen behandling. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med Temodal. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av Temodal på blodcellene dine.
- siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodceller, inkludert leukemi.
- dersom du er kvalm (uvel i magen) og/eller kaster opp som er svært vanlige bivirkninger for Temodal (se avsnitt 4). Legen din kan forskrive en medisin (kvalmestillende) som forebygger oppkast.  
Hvis du kaster opp ofte før eller under behandling, spør legen din om når det er best å ta Temodal inntil brekningene er under kontroll. Dersom du kaster opp etter å ha tatt dosen din, skal det ikke tas en ny dose den samme dagen.
- dersom du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din med en gang.
- dersom du er eldre enn 70 år kan du være mer utsatt for infeksjoner, blåmerker eller blødninger.
- dersom du har lever- eller nyreproblemer kan det hende at dosen din med Temodal må justeres.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn under 3 år, og skal derfor ikke gis til disse. Det er begrenset informasjon om pasienter eldre enn 3 år som har brukt Temodal.

### **Andre legemidler og Temodal**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi du ikke bør behandles med Temodal under graviditeten hvis ikke legen din entydig har bestemt noe annet.

Sikre prevensjonsmidler må brukes av **både mannlige og kvinnelige pasienter** under behandling med Temodal (se også "Mannlig fertilitet" under).

Du bør stoppe amming under behandling med Temodal.

### **Mannlig fertilitet**

Temodal kan medføre permanent infertilitet (ufruktbarhet). Menn skal bruke sikre prevensjonsmidler og må ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Det anbefales å søke råd om oppbevaring (nedfrysing) av sæd før behandlingen starter.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Temodal kan få deg til å føle deg trøtt eller søvnnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

### **Temodal inneholder laktose**

Temodal inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet

## **3. Hvordan du bruker Temodal**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### Dosering og varighet av behandling

Legen din vil tilpasse dosen av Temodal for deg. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt), og om du har tilbakefall av svulsten og tidligere har gjennomgått kjemoterapi.

Du kan få forskrevet andre medisiner (kvalmestillende) til å ta før og/eller etter at du tar Temodal for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

### Pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme:

Hvis du er en nydiagnostisert pasient, vil behandlingen foregå i to faser:

- først behandling sammen med strålebehandling (samtidig fase)
- deretter behandling kun med Temodal (monoterapifase).

Under samtidig fase vil legen din begynne med en dose på  $75 \text{ mg/m}^2$  av Temodal (vanlig dose). Du vil ta denne dosen hver dag i 42 dager (opp til 49 dager) i kombinasjon med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av den samtidige fasen, kan Temodal dosen bli utsatt eller avsluttet.

Når strålebehandlingen er ferdig, vil du få et opphold i behandlingen på 4 uker for at kroppen din skal få en sjanse til å hente seg inn igjen.

Deretter begynner du på monoterapifasen.

Under monoterapifasen, vil dosen og måten du tar Temodal på være annerledes. Legen din vil tilpasse den eksakte dosen. Det kan være opp til 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager. Du vil ta din nye dose med Temodal alene én gang daglig i de 5 første dagene ("dose-dager") av hver syklus. Den første dosen vil være på  $150 \text{ mg/m}^2$ . Deretter følger 23 dager uten Temodal. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen ta Temodal én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten Temodal. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av hver behandlingssyklus, kan Temodal dosen bli justert, utsatt eller avsluttet.

### Pasienter med forverrede eller tilbakefall av svulster (maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom) som kun tar Temodal:

En behandlingssyklus med Temodal varer i 28 dager.

De første 5 dagene vil du ta Temodal alene én gang daglig. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke.

Dersom du ikke tidligere er blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være  $200 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig de første 5 dagene. Dersom du tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være  $150 \text{ mg/m}^2$  én gang daglig de første 5 dagene.



Deretter vil du være 23 dager uten Temodal. Dette blir til sammen en behandlingssyklus på 28 dager.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig de første 5 dagene, etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Før hver nye behandlingssyklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temodal trenger å justeres. Legen din kan justere din dose for neste syklus basert på resultatet fra blodprøvene dine.

### Hvordan ta Temodal

Ta den foreskrevne dosen med Temodal en gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag.

Ta kapselen på fastende mage, for eksempel minst en time før du har planlagt å spise frokost. Svelg kapselen(e) hele med et glass vann. Ikke åpne, knus eller tygg kapslene. Hvis en kapsel skades, la ikke pulveret komme i kontakt med hud, øyne eller nese. Hvis du får noe i øynene eller nesen ved et uhell, skyll det berørte området med vann.

Avhengig av den foreskrevne dosen kan det hende at du må ta mer enn en kapsel samtidig, eventuelt av forskjellige styrker (mengde av aktiv substans, i mg). Fargen på kapsel-toppen er forskjellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Farge på toppen
Temodal <b>5 mg</b> harde kapsler	grønn
Temodal <b>20 mg</b> harde kapsler	gul
Temodal <b>100 mg</b> harde kapsler	rosa
Temodal <b>140 mg</b> harde kapsler	blå
Temodal <b>180 mg</b> harde kapsler	oransje
Temodal <b>250 mg</b> harde kapsler	hvit

Du bør være sikker på at du fullt ut forstår og husker på følgende:

- hvor mange kapsler du trenger å ta hver dose-dag. Spør om legen din eller farmasøyten på apoteket kan skrive det ned (inkludert fargen).
- hvilke dager som er dine dose-dager.

Kontroller dosen sammen med legen din hver gang du starter en ny syklus, særlig fordi den kan være forskjellig fra den forrige syklusen.

Bruk alltid Temodal slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Feil bruk av denne medisinen kan få alvorlige helsekonsekvenser.

### **Dersom du tar for mye av Temodal**

Om du ved et uhell tar flere Temodal-kapsler enn du er blitt fortalt, ta øyeblikkelig kontakt med legen din, apoteket eller en sykepleier.

### **Dersom du har glemt å ta Temodal**

Ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Hvis det allerede har gått et døgn, kontakt legen. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose, hvis ikke legen har bestemt det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en av følgende:

- en alvorlig allergisk (hypersensitiv) reaksjon (elveblest, pipende pust eller andre pustevansker),
- ukontrollert blødning,
- krampeanfallet,
- feber,
- alvorlig hodepine som ikke går over.

Behandling med Temodal kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan forårsake at du lettere får blåmerker eller blødninger, anemi (en mangel på røde blodceller), feber og redusert motstandskraft mot infeksjoner. Denne reduksjonen i antall blodceller er vanligvis kortvarig. I enkelte tilfeller kan det vedvare og føre til en svært alvorlig form for anemi (aplastisk anemi). Legen din vil måle blodverdiene dine regelmessig for å kunne oppdage eventuelle forandringer og avgjøre om noen spesiell behandling kreves. I visse tilfeller vil Temodal dosen bli redusert eller behandlingen stoppes.

Bivirkninger fra kliniske studier:

*Temodal i kombinasjon med strålebehandling ved nydiagnostisert glioblastoma*

Pasienter som får Temodal i kombinasjon med strålebehandling kan oppleve andre bivirkninger enn pasienter som tar Temodal alene. Følgende bivirkninger kan opptre og kan trenge medisinsk tilsyn.

**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):** nedsatt appetitt, hodepine, forstoppelse (treg avføring), kvalme (uvel i magen), oppkast, utslett, hårtap, kronisk tretthet.

**Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):** infeksjoner i munnhulen, sårinfeksjon, redusert antall blodceller (nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni), økt blodsukker, vekttap, forandringer i mental status eller våkenhet, angst/depresjon, søvnighet, talevansker, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, glemsomhet, konsentrasjonsvansker, vanskeligheter med å sovne eller å forbli sovende, prikkende følelse, blåmerker, skjelvinger, unormalt syn eller tåkesyn, dobbeltsyn, svekket hørsel, kortpustethet, hoste, blodpropp i bena, væskeopphopning, hovne ben, diaré, mage- eller buksmerter, halsbrann, urolig mage, svelgevansker, tørr munn, hudirritasjon eller rødhet, tørr hud, kløe, muskelsvakhet, smerte i ledd, verk og smerte i muskler, hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen, allergisk reaksjon, feber, stråleskade, oppsvulmet ansikt, smerter, unormal smak, unormale leverfunksjonstester.

**Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):** influensalignende symptomer, røde prikker under huden, lavt kaliumnivå i blodet, vektøkning, humørsvingninger, hallusinasjoner og nedsatt hukommelse, delvis lammelse, svekket koordinasjon, sanseforstyrrelse, delvis synstap, tørrhet eller smerte i øyne, døvheter, infeksjon i mellomøret, ringing i ørene, øreverk, palpitasjoner (hjertebank), blodpropp i lungene, høyt blodtrykk, lungebetennelse, bihulebetennelse, bronkitt, forkjølelse eller influensa, oppblåst mage, vanskelig å kontrollere tarmbevegelser, hemoroider, flassing av huden, økt hudfølsomhet for sollys, forandringer i hudfarge, økt svetting, muskelskade, ryggmerter, vanskelig å urinere, vaginalblødning, impotens, fraværende eller kraftige menstruasjonsperioder, vaginal irritasjon, smerte i brystene, hetetokter, skjelving, misfarging av tunge, forandring i luktsansen, tørste, tannforstyrrelser.

*Temodal alene ved tilbakefall eller forverring av gliomer*

Følgende bivirkninger kan opptre og medisinsk tilsyn kan være nødvendig.

**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):** redusert antall blodceller (nøytropeni eller lymfopeni, trombocytopeni), nedsatt appetitt, hodepine, oppkast, kvalme (uvel i magen), forstoppelse (treg avføring), kronisk tretthet.

**Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):** vekttap, søvnighet, svimmelhet, prikkende følelse, kortpustethet, diaré, buksmerter, urolig mage, utslett, kløe, hårtap, feber, svakhet, skjelving, føle seg uvel, smerter, smaksforandring.

**Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):** redusert antall blodceller (pancytopeni, anemi, leukopeni).

**Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):** hoste, infeksjoner inkludert lungebetennelse.

**Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):** rødhet i huden, urtikaria (elveblest), utbrudd av utslett i huden, allergiske reaksjoner.

#### Andre bivirkninger:

Tilfeller av forhøyede leverenzymmer er rapportert vanlig. Tilfeller med økt bilirubin, problemer med galleutskillelsen (kolestase), hepatitt og leverskader, inkludert dødelig leversvikt er rapportert mindre vanlig.

Det er sett svært sjeldne tilfeller av alvorlig utslett med hevelse i huden, inklusive i håndflatene og på fotsålene, eller smertefull rødme i huden og/eller blemmer på kroppen eller i munnen. Informer legen din **umiddelbart** dersom dette skjer.

Svært sjeldne tilfeller av lungebivirkninger er sett med Temodal. Hos pasienter vises dette vanligvis som kortpustethet og hoste. Informer legen din om dette dersom du merker noen av disse symptomene.

I svært sjeldne tilfeller kan pasienter som tar Temodal og lignende medisiner, ha en liten risiko for å utvikle sekundære kreftformer, inkludert leukemi.

Nye cytomegalovirusinfeksjoner, eller cytomegalovirusinfeksjoner og hepatitt B virusinfeksjoner som blir aktive igjen, er rapportert mindre vanlig. Tilfeller av hjernehinnebetennelse forårsaket av herpesvirus (herpetisk meningoencefalitt), inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt rapportert som mindre vanlig.

Tilfeller av diabetes insipidus er rapportert mindre vanlig. Symptomer på diabetes insipidus inkluderer utskilling av store mengder urin og sterk tørste.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Temodal**

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

### Flaske

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

### Dosepose

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Informér apoteket hvis du oppdager forandringer i kapslenes utseende.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Temodal**

Virkestoff er temozolomid.

*Temodal 5 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

*Temodal 20 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

*Temodal 100 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

*Temodal 140 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

*Temodal 180 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

*Temodal 250 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Andre innholdsstoffer er:

#### kapselinnhold:

vannfri laktose, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre (se avsnitt 2 "Temodal inneholder laktose").

#### kapselskall:

*Temodal 5 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172), indigokarmin (E 132),

*Temodal 20 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172),

*Temodal 100 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, rødt jernoksid (E 172),

*Temodal 140 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, indigokarmin (E 132),

*Temodal 180 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172),

*Temodal 250 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat.

#### blekk til merking:

skjellakk, propylenglykol, rensset vann, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E 172).

### **Hvordan Temodal ser ut og innholdet i pakningen**

*Temodal 5 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig grønn topp og er merket med svart blekk.

*Temodal 20 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig gul topp, og er merket med svart blekk.

*Temodal 100 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig rosa topp, og er merket med svart blekk.

*Temodal 140 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en blå topp og er merket med svart blekk.

*Temodal 180 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig oransje topp, og er merket med svart blekk.

*Temodal 250 mg harde kapsler* har en ugjennomsiktig hvit hoveddel og topp, og er merket med svart blekk.

#### Flaske

De harde kapslene til oral bruk finnes i brune glass som inneholder 5 eller 20 kapsler.

Kartongen inneholder en flaske.

#### Dosepose

De harde kapslene (kapsler) til oral bruk er dispensert i kartonger inneholdende 5 eller 20 harde kapsler, og er enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannia

Tilvirker: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

d poc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

d poc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

d poc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning

temozolomid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Temodal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Temodal
3. Hvordan du bruker Temodal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Temodal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Temodal er og hva det brukes mot**

Temodal inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot kreft.

Temodal brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulst:

- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temodal brukes først i kombinasjon med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temodal brukes mot disse svulstene ved tilbakefall eller forverring etter standardbehandling.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Temodal**

##### **Bruk ikke Temodal**

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (en kreftmedisin, noen ganger kalt DTIC). Tegn på allergisk reaksjon inkluderer følelsen av kløe, kortpustethet eller pipende pust, opphovning av ansiktet, lepper, tunge eller svelg.
- dersom nivået av visse blodceller er kraftig redusert (myelosuppressjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for god blodkoagulering. Din lege vil ta blodprøver for å forsikre seg om at du har nok av disse blodcellene før du starter opp behandlingen.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temodal

- siden du skal følges tett opp for en eventuell utvikling av en alvorlig form for brystinfeksjon kalt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP).



Hvis du er en nydiagnostisert pasient (glioblastoma multiforme) kan det være du får Temodal i 42 dager sammen med strålebehandling. I slike tilfeller vil legen din også forskrive medisin som hjelper deg å forebygge denne formen for lungebetennelse (PCP).

- dersom du har hatt eller har hepatitt B infeksjon. Dette fordi Temodal kan gjøre at hepatitt B blir aktiv igjen, som i noen tilfeller kan være dødelig. Pasientene vil bli nøye sjekket av legen sin for symptomer på en slik infeksjon før behandlingen starter.
- dersom du har lave verdier av røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater eller blødningsforstyrrelser før behandlingen starter, eller hvis du utvikler dette under behandling. Legen din kan bestemme at dosen skal reduseres eller at behandlingen skal utsettes, stoppes eller endres. Du kan også ha behov for annen behandling. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med Temodal. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av Temodal på blodcellene dine.
- siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodceller, inkludert leukemi.
- dersom du er kvalm (uvel i magen) og/eller kaster opp som er svært vanlige bivirkninger for Temodal (se avsnitt 4). Legen din kan forskrive en medisin (kvalmestillende) som forebygger oppkast.
- dersom du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din med en gang.
- dersom du er eldre enn 70 år kan du være mer utsatt for infeksjoner, blåmerker eller blødninger.
- dersom du har lever- eller nyreproblemer kan det hende at osen din med Temodal må justeres.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn under 3 år, og skal derfor ikke gis til disse. Det er begrenset informasjon om pasienter eldre enn 3 år som har brukt Temodal.

### **Andre legemidler og Temodal**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi du ikke bør behandles med Temodal under graviditeten hvis ikke legen din entydig har bestemt noe annet.

Sikre prevensjonsmidler må brukes av **både mannlige og kvinnelige pasienter** under behandling med Temodal (se også "Mannlig fertilitet" under).

Du bør stoppe amming under behandling med Temodal.

### **Mannlig fertilitet**

Temodal kan medføre permanent infertilitet (ufruktbarhet). Menn skal bruke sikre prevensjonsmidler og må ikke befrukte en kvinne opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Det anbefales å søke råd om oppbevaring (nedfrysing) av sæd før behandlingen starter.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Temodal kan få deg til å føle deg trøtt eller søvnnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

### **Temodal inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 2,4 mmol natrium per hetteglass. Dette må tas i betraktning hos pasienter på en kontrollert natriumdiett.

### 3. Hvordan du bruker Temodal

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil tilpasse dosen av Temodal for deg. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt), og om du har tilbakefall av svulsten og tidligere har gjennomgått kjemoterapi.

Du kan få forskrevet andre medisiner (kvalmestillende) til å ta før og/eller etter at du får Temodal for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

#### Pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme:

Hvis du er en nydiagnostisert pasient, vil behandlingen foregå i to faser:

- først behandling sammen med strålebehandling (samtidig fase)
- deretter behandling kun med Temodal (monoterapifase).

Under samtidig fase vil legen din begynne med en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> av Temodal (vanlig dose). Du vil få denne dosen hver dag i 42 dager (opp til 49 dager) i kombinasjon med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av den samtidige fasen, kan Temodaldosen bli utsatt eller avsluttet.

Når strålebehandlingen er ferdig, vil du få et opphold i behandlingen på 4 uker for at kroppen din skal få en sjanse til å hente seg inn igjen.

Deretter begynner du på monoterapifasen.

Under monoterapifasen, vil dosen og måten du tar Temodal på være annerledes. Legen din vil tilpasse den eksakte dosen.

Det kan være opp til 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager.

Du vil få din nye dose med Temodal alene én gang daglig i de fem første dagene av hver syklus. Den første dosen vil være på 150 mg/m<sup>2</sup>. Deretter følger 23 dager uten Temodal. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig i fem dager etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av hver behandlingssyklus, kan Temodaldosen bli justert, utsatt eller avsluttet.

#### Pasienter med forverrede eller tilbakefall av svulster (maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom) som kun får Temodal:

En behandlingssyklus med Temodal varer i 28 dager.

De første fem dagene vil du få Temodal alene én gang daglig. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke.

Dersom du ikke tidligere er blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første fem dagene. Dersom du tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første fem dagene.

Deretter vil du være 23 dager uten Temodal. Dette blir til sammen en behandlingssyklus på 28 dager.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig de første fem dagene, etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Før hver nye behandlingssyklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temodal trenger å justeres. Legen din kan justere din dose for neste syklus basert på resultatet fra blodprøvene dine.

### **Hvordan Temodal blir gitt**

Temodal vil bli gitt til deg av en lege som et drypp i en vene (intravenøs infusjon), kun over ca. 90 minutter. Intet annet infusjonssted enn en vene er akseptabelt.

### **Dersom du tar for mye av Temodal**

Medisinen din gis til deg av helsepersonell. Det er derfor lite sannsynlig at du får mer Temodal enn du burde. Hvis du allikevel skulle få det, vil legen eller sykepleieren behandle deg deretter.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din **umiddelbart** dersom du får en av følgende:

- en alvorlig allergisk (hypersensitiv) reaksjon (elveblest, pipende pust eller andre pustevansker),
- ukontrollert blødning,
- krampeanfall,
- feber,
- alvorlig hodepine som ikke går over.

Behandling med Temodal kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan forårsake at du lettere får blåmerker eller blødninger, anemi (en mangel på røde blodceller), feber og redusert motstandskraft mot infeksjoner. Denne reduksjonen i antall blodceller er vanligvis kortvarig. I enkelte tilfeller kan det vedvare og føre til en svært alvorlig form for anemi (aplastisk anemi). Legen din vil måle blodverdiene dine regelmessig for å kunne oppdage eventuelle forandringer og avgjøre om noen spesiell behandling kreves. I visse tilfeller vil Temodal dosen bli redusert eller behandlingen stoppes.

Bivirkninger fra kliniske studier:

### Temodal pulver til infusjonsvæske, oppløsning

I tillegg til bivirkningene oppført nedenfor, kan følgende bivirkninger også opptre ved bruk av Temodal pulver til infusjonsvæske, oppløsning: smerte, irritasjon, kløe, varmfølelse, opphovning eller rødme på injeksjonsstedet, i tillegg til blåmerker (hematom).

### Temodal i kombinasjon med strålebehandling ved nydiagnostisert glioblastoma

Pasienter som får Temodal i kombinasjon med strålebehandling kan oppleve andre bivirkninger enn pasienter som bruker Temodal alene. Følgende bivirkninger kan opptre og kan trenge medisinsk tilsyn.

**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):** nedsatt appetitt, hodepine, forstoppelse (treg avføring), kvalme (uvel i magen), oppkast, utslett, hårtap, kronisk tretthet.

**Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):** infeksjoner i munnhulen, sårinfeksjon, redusert antall blodceller (nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni), økt blodsukker, vekttap, forandringer i mental status eller våkenhet, angst/depresjon, søvnighet, talevansker, svekket balanse, svimmelhet, forvirring, glemsomhet, konsentrasjonsvansker, vanskeligheter med å sovne eller å forbli sovende, prikkende følelse, blåmerker, skjelvninger, unormalt syn eller tåkesyn, dobbeltsyn, svekket hørsel, kortpustethet, hoste, blodpropp i bena, væskeopphovning, hovne ben, diaré, mage- eller buksmerter, halsbrann, urolig mage, svelgevansker, tørr munn, hudirritasjon eller rødhet, tørr hud, kløe, muskelsvakhet, smerte i ledd, verk og smerte i muskler, hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen,

allergisk reaksjon, feber, stråleskade, oppsvulmet ansikt, smerter, unormal smak, unormale leverfunksjonstester.

**Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):** influensalignende symptomer, røde prikker under huden, lavt kaliumnivå i blodet, vektøkning, humørsvingninger, hallusinasjoner og nedsatt hukommelse, delvis lammelse, svekket koordinasjon, sanseforstyrrelse, delvis synstap, tørrhet eller smerte i øyne, døvhet, infeksjon i mellomøret, ringing i ørene, øreverk, palpitasjoner (hjertebank), blodpropp i lungene, høyt blodtrykk, lungebetennelse, bihulebetennelse, bronkitt, forkjølelse eller influensa, oppblåst mage, vanskelig å kontrollere tarmbevegelser, hemoroider, flassing av huden, økt hudfølsomhet for sollys, forandringer i hudfarge, økt svetting, muskelskade, rygg smerter, vanskelig å urinere, vaginalblødning, impotens, fraværende eller kraftige menstruasjonsperioder, vaginal irritasjon, smerte i brystene, hetetokter, skjelving, misfarging av tunge, forandring i luktsansen, tørste, tannforstyrrelser.

#### Temodal alene ved tilbakefall eller forverring av gliomer

Følgende bivirkninger kan opptre og medisinsk tilsyn kan være nødvendig.

**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):** redusert antall blodceller (nøytropeni eller lymfopeni, trombocytopeni), nedsatt appetitt, hodepine, oppkast, kvalme (uvel i magen), forstoppelse (treg avføring), kronisk tretthet.

**Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):** vekttap, søvnighet, svimmelhet, prikkende følelse, kortpustethet, diaré, buksmerter, urolig mage, utslett, kløe, hårtap, feber, svakhet, skjelving, føle seg uvel, smerter, smaksforandring.

**Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):** redusert antall blodceller (pancytopeni, anemi, leukopeni).

**Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):** hoste, infeksjoner inkludert lungebetennelse.

**Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):** rødhet i huden, urtikaria (elveblest), utbrudd av utslett i huden, allergiske reaksjoner.

#### Andre bivirkninger:

Tilfeller av forhøyede leverenzymmer er rapportert vanlig. Tilfeller med økt bilirubin, problemer med galleutskillelsen (kolestase), hepatitt og leverskader, inkludert dødelig leversvikt er rapportert mindre vanlig.

Det er sett svært sjeldne tilfeller av alvorlig utslett med hevelse i huden, inklusive i håndflatene og på fotsålene, eller smertefull rødme i huden og/eller blemmer på kroppen eller i munnen. Informer legen din **umiddelbart** dersom dette skjer.

Svært sjeldne tilfeller av lungebivirkninger er sett med Temodal. Hos pasienter vises dette vanligvis som kortpustethet og hoste. Informer legen din om dette dersom du merker noen av disse symptomene.

I svært sjeldne tilfeller kan pasienter som får Temodal og lignende medisiner, ha en liten risiko for å utvikle sekundære kreftformer, inkludert leukemi.

Nye cytomegalovirusinfeksjoner, eller cytomegalovirusinfeksjoner og hepatitt B virusinfeksjoner som blir aktive igjen, er rapportert mindre vanlig. Tilfeller av hjernehinnebetennelse forårsaket av herpesvirus (herpetisk meningoencefalitt), inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt rapportert som mindre vanlig.

Tilfeller av diabetes insipidus er rapport mindre vanlig. Symptomer på diabetes insipidus inkluderer utskilling av store mengder urin og sterk tørste.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

## **5. Hvordan du oppbevarer Temodal**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Når legemidlet er tilberedt til infusjon (fortynnet), kan oppløsningen oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opp til 14 timer, inkludert infusjonstiden.

Den fortynnete oppløsningen skal ikke brukes hvis det oppdages misfarging eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Temodal**

Virkestoff er temozolomid. Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid. Etter fortynning inneholder hver ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg temozolomid.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat (for pH-justering) og konsentrert saltsyre (for pH-justering) (se avsnitt 2).

### **Hvordan Temodal ser ut og innholdet i pakningen**

Pulveret til infusjonsvæske, oppløsning, er et hvitt pulver. Temodal finnes i hetteglass med en butylgummikork og forseglet med aluminiumsfolie med en avtakbar hette.

Hver pakke inneholder 1 hetteglass med 100 mg temozolomid.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannia

Tilvirker: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpos\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpos\_belux@merck.com

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Bruk av hansker og aseptisk teknikk er påkrevd. Dersom Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Hvert hetteglass må rekonstitueres med 41 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den ferdige oppløsningen inneholder 2,5 mg/ml TMZ. Hetteglassene skal forsiktig roteres og ikke ristes. Oppløsningen skal inspiseres nøye og de hetteglassene som inneholder synlige partikler skal ikke brukes. Rekonstituert produkt må brukes innen 14 timer, inkludert infusjonstiden.

Et volum opp til 40 ml rekonstituert oppløsning skal trekkes opp i henhold til den totale foreskrevne dose og overføres til en tom 250 ml infusjonspose (PVC eller polyolefin). Pumpens slange skal være festet til posen. Slangen fylles og lukkes deretter. Temodal 2,5 mg/ml må administreres som intravenøs infusjon **kun** over en periode på 90 minutter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid- injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseløsninger.

Da det ikke foreligger tilleggsdata, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller infuseres samtidig i samme intravenøse slange.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.