

**BILAGA 1**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 5 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid (temozolomidum).

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 132,8 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre grön halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”5 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

### Dosering

#### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

#### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på rått och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjolk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det användes i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopia



Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbning, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvagheter, artralgi	Muskelsvagheter, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar

Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzzymer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtida behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 – 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
<b>Infektioner och infestationer*</b>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup> Inklusiva fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosisbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling.

Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank  $p < 0,0001$  med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

ITT-population : Total överlevnad

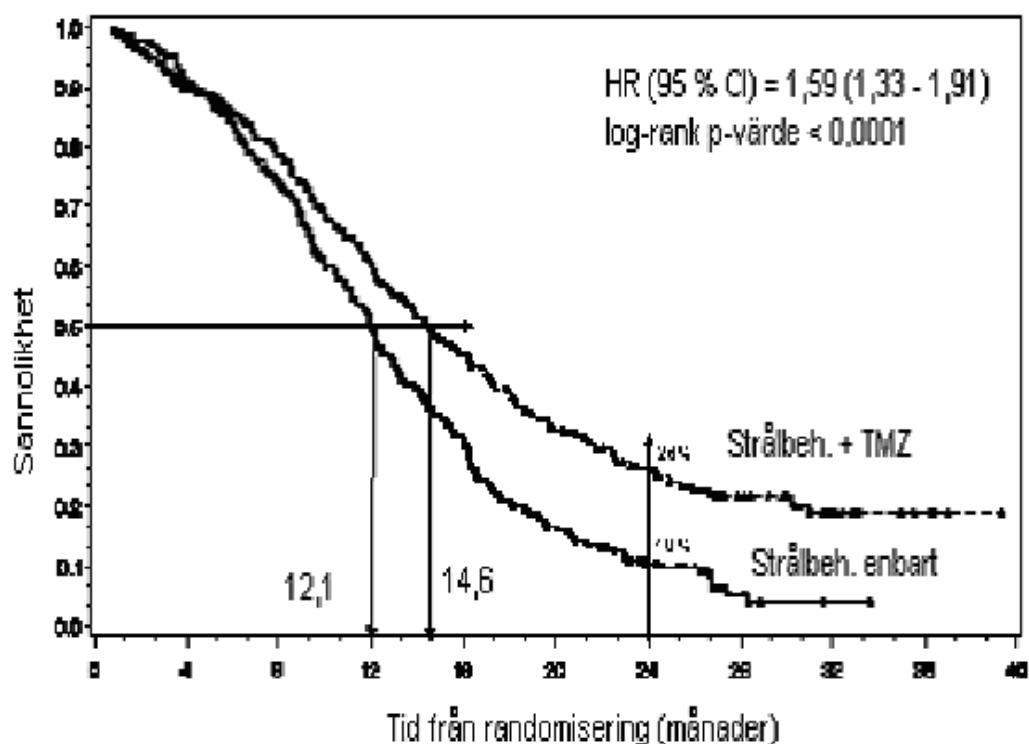


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

#### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### *Recidiverande anaplastiskt astrocytom*

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarefrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

### Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

### Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en

patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

### Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av  $^{14}\text{C}$  är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

### Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymföretikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcancers observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagen svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,  
gul järnoxid (E 172),  
indigokarmin (E 132),

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.

Kartongen innehåller en burk.

#### Dospåsar

Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.



Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999  
Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 20 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid (temozolomidum).

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 182,2 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre gul halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”20 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

### Dosering

#### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

#### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbing, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärll		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvaghet, artralgi	Muskelsvaghet, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorrhagi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar
Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzym, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

#### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

#### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 – 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättning av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>
<b>Infektioner och infestationer*</b>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup>Inklusive fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

ITT-population : Total överlevnad

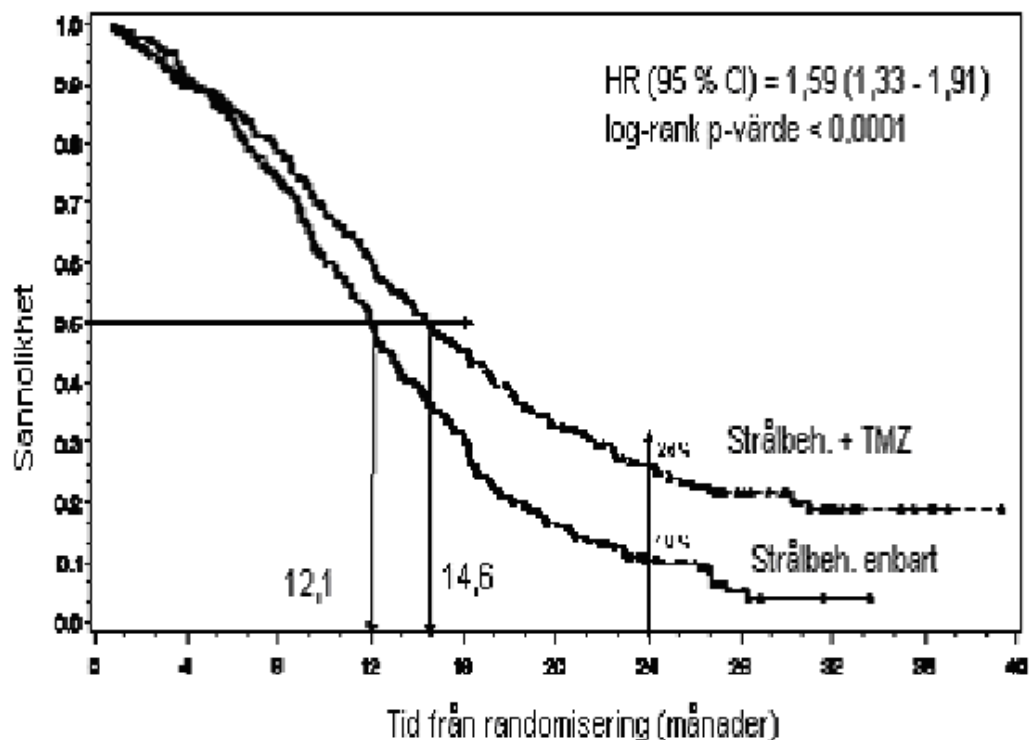


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multifforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylterande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkyltering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

## Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

## Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

## Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

## Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcancers observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,  
gul järnoxid (E 172)

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.  
Kartongen innehåller en burk.



## Dospåsar

Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/003

EU/1/98/096/004

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 175,7 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre rosa halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”100 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

##### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbing, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvaghet, artralgi	Muskelsvaghet, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorrhagi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar
Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

#### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laborietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

#### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 – 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättning av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>
<b>Infektioner och infestationer*</b>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup>Inklusive fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

ITT-population : Total överlevnad

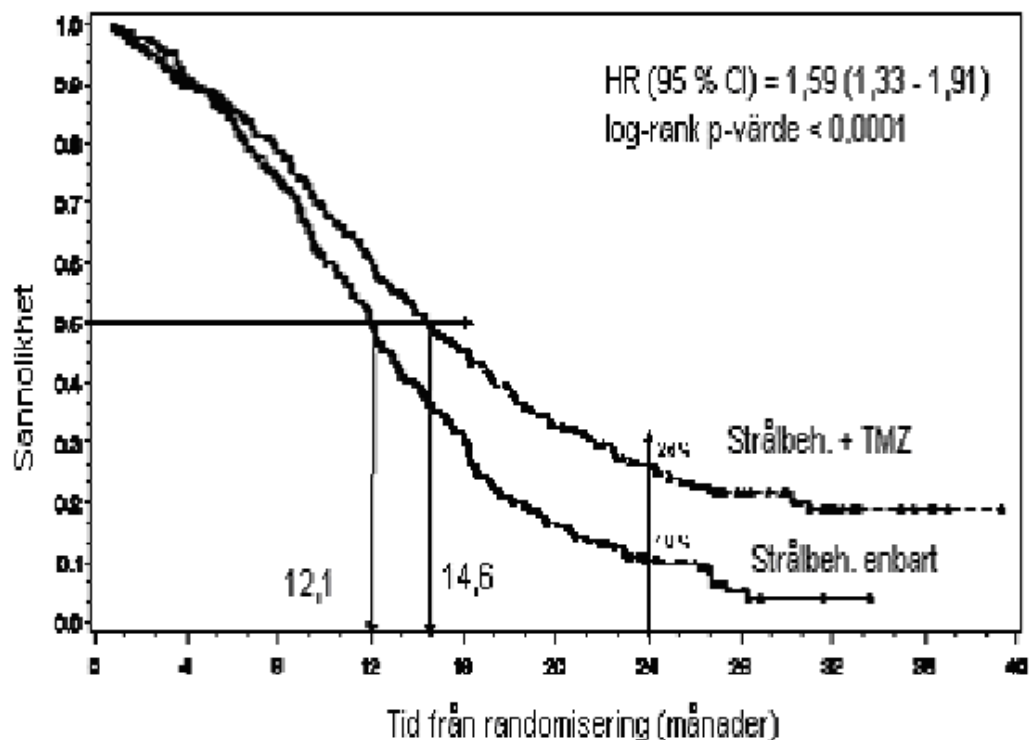


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multifforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylterande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkyltering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

### Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

### Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

### Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

### Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöjljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,  
röd järnoxid (E 172),

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.  
Kartongen innehåller en burk.

#### Dospåsar



Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/005

EU/1/98/096/006

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 140 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid (temozolomidum).

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 246 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en yttre blå halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”140 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

### Dosering

#### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

#### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjolk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbing, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvaghet, artralgi	Muskelsvaghet, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorrhagi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar
Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laborietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 - 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättning av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
<b>Infektioner och infestationer*</b>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup> Inklusiva fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosebegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrex, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en

alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

ITT-population : Total överlevnad

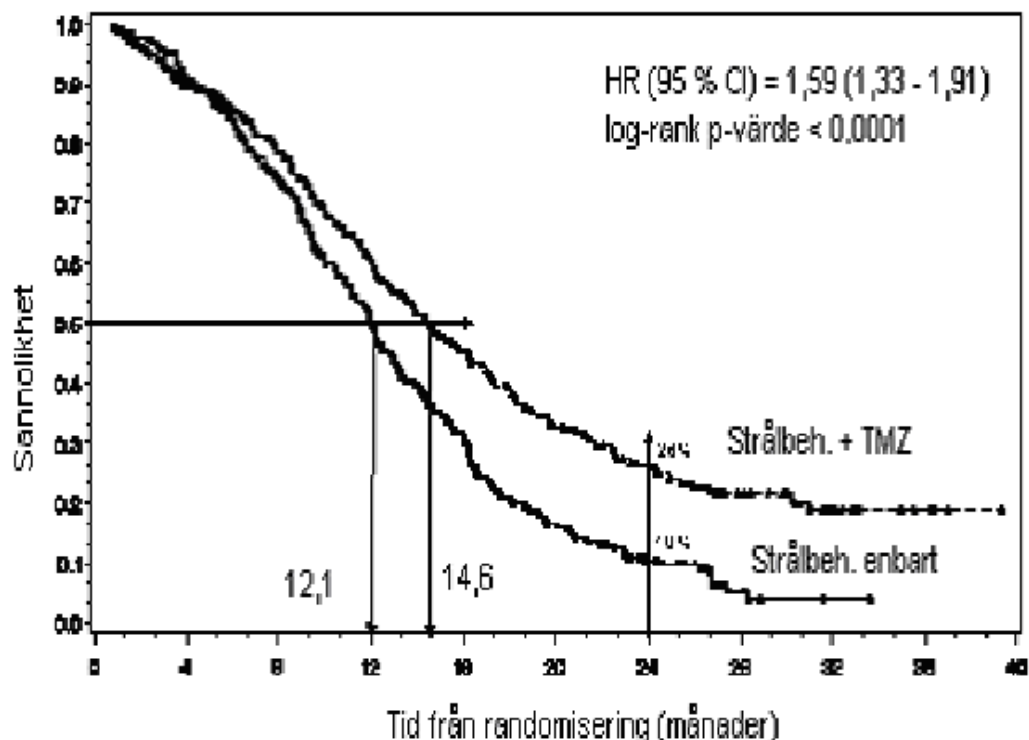


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

## Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

## Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

## Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

## Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymfretikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degeneration av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,  
indigokarmin (E 132),

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.  
Kartongen innehåller en burk.



## Dospåsar

Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/009

EU/1/98/096/010

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 180 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 316,3 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre orange halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”180 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

##### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrik population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbing, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvaghet, artralgi	Muskelsvaghet, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorrhagi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet

<i>Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme</i>		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar
Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

#### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laborietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

#### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 - 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### *Laboratorieresultat*

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>
<b>Infektioner och infestationer*</b>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup> Inklusiva fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosisbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrex, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en

alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

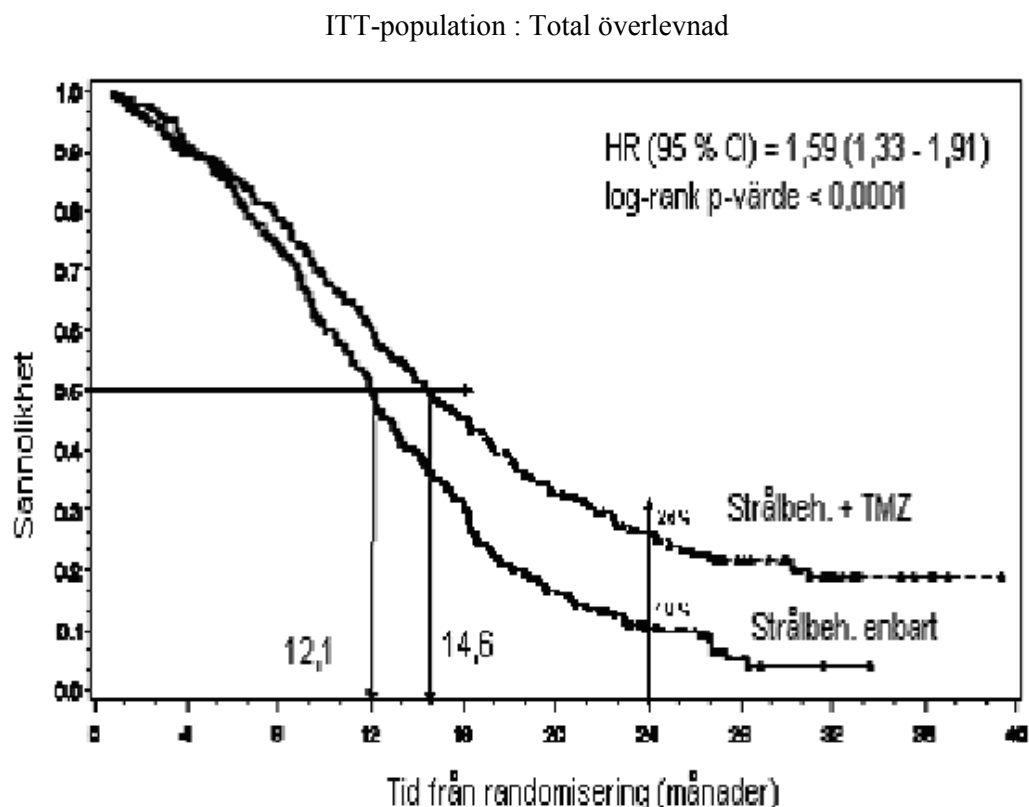


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

## Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

## Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

## Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

## Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcancers observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,  
gul järnoxid (E 172),  
röd järnoxid (E 172),

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.  
Kartongen innehåller en burk.



## Dospåsar

Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 250 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 154,3 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre vit halva och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”Temodal”. Den inre halvan är märkt med ”250 mg”, Schering-Ploughs logo och två ränder.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

##### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### *Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom*

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

## Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

## Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temodal administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjolk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbning, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvagheter, artralgi	Muskelsvagheter, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar

Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtida behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 - 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

#### *Laboratorieresultat*

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

#### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

#### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

#### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
<b>Infektioner och infestationer*</b>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt†
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt†
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom

† Inklusiva fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

ITT-population : Total överlevnad

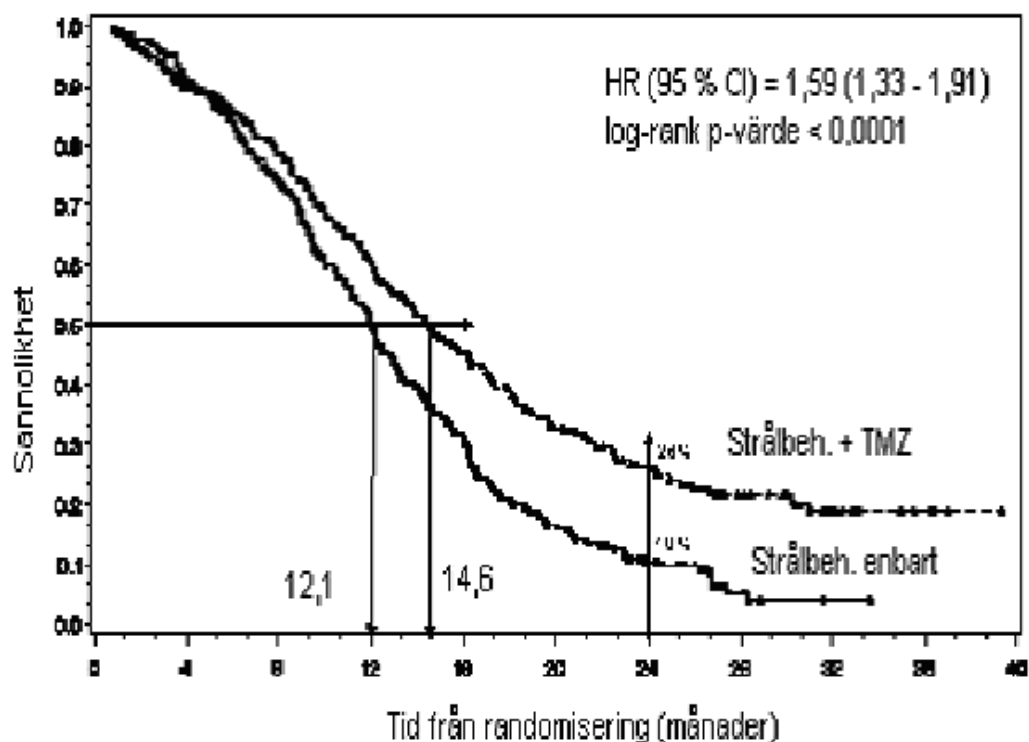


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multifforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylterande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

## Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av  $^{14}\text{C}$  under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

## Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

## Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av  $^{14}\text{C}$  är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

## Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapseln innehåller:

vattenfri laktos,  
kollodial vattenfri kiseldioxid,  
natriumstärkelseglykolat typ A,  
vinsyra,  
stearinsyra.

#### Kapselhöljerna innehåller:

gelatin,  
titandioxid (E 171),  
natriumlaurilsulfat,

#### Märkning:

shellack,  
propylenglykol,  
renat vatten,  
ammoniumhydroxid,  
kaliumhydroxid,  
svart järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Glasburkar

Typ I bruna glasburkar med barnsäker polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.  
Kartongen innehåller en burk.



## Dospåsar

Dospåsarna består av linjär polyetylen med låg densitet (innerskikt), aluminium och polyetylentereftalat.

Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel och är förpackad i en pappkartong.

Kartongen innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temodal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/007

EU/1/98/096/008

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg temozolomid.

Efter beredning, innehåller 1 ml infusionsvätska, lösning 2,5 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 2,4 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).

Vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Temodal är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Temodal ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temodal ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

##### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier.

TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Dosnivå	TMZ-dos ( $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ )	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19–78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning får ges **endast som intravenös infusion**. Det **får inte** ges via någon annan administreringsväg, såsom intratekalt, intramuskulärt eller subkutant. Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning kan administreras i samma iv-infart som 0,9%-ig natriumklorid för injektion. Temodal är inte blandbart med dextroslösningar.

Lämplig dos av TMZ ska ges intravenöst via pump över en period av 90 minuter.

Liksom för andra liknande kemoterapeutika, ska försiktighet iakttas för att undvika extravasering. Lokala reaktioner vid injektionsstället, vanligtvis milda och kortvariga, har rapporterats hos patienter, som fått Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning. Prekliniska studier har inte visat på bestående vävnadsskador (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Temodal finns också som hård kapsel (för oral användning). Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning, givet som intravenös infusion över 90 minuter, är bioekvivalent med de hårda kapslarna (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1. Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

### Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi också rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.

Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

### Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och därefter varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttalet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttalet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  eller  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lägsta rekommenderade dosen är  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

### Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonsivering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

### Natrium

Detta läkemedel innehåller 2,4 mmol natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H<sub>2</sub>-receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3).

Temodal ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjolk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

#### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Erfarenhet från kliniska studier med hårda kapslar

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnostiserad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling n=288*	TMZ monoterapi n=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga:	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symptom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		
Mindre vanliga:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:	Anorexi	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga:	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga:	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerat), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga:	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi



Mindre vanliga:	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbning, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga:	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga:	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, vertigo, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga:	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga:	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Vanliga:	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga:	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, diarré, buksmärta, dyspepsi, dysfagi	Stomatit, diarré, dyspepsi, dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga:		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga:	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga:	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga:	Muskelsvagheter, artralgi	Muskelsvagheter, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga:	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga:		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga:	Impotens	Vaginala blödningar, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet	Trötthet
Vanliga:	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar

Mindre vanliga:	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga:	Ökat ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzzymer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

\*En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling.

### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laborietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

### *Recidiverande eller progressiva maligna gliom*

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0 - 5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktionen av Temodal.

<i>Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom</i>	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga:	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta:	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

### *Laboratorieresultat*

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

### Klinisk erfarenhet med intravenös behandling

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning ger ekvivalent dos av TMZ och exponering för både TMZ och dess aktiva metabolit MTIC som den motsvarande hårda Temodalkapseln (se avsnitt 5.2). Biverkningar, som har rapporterats under två studier med den intravenösa beredningen (n=35) men inte i studier med hårda kapslar var reaktioner vid administreringsstället: smärta, irritation, klåda, värme, svullnad och erytem, liksom hematom.

### Erfarenhet efter godkännande

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>

<i>Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet</i>	
<b>Infektioner och infestationer*</b>	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
<b>Endokrina systemet*</b>	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt <sup>†</sup>
<b>Lever och gallvägar*</b>	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit, leverskada, leversvikt <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom

<sup>†</sup> Inklusiva fall med dödlig utgång

\*Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosisbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

#### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en

alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ.+ strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

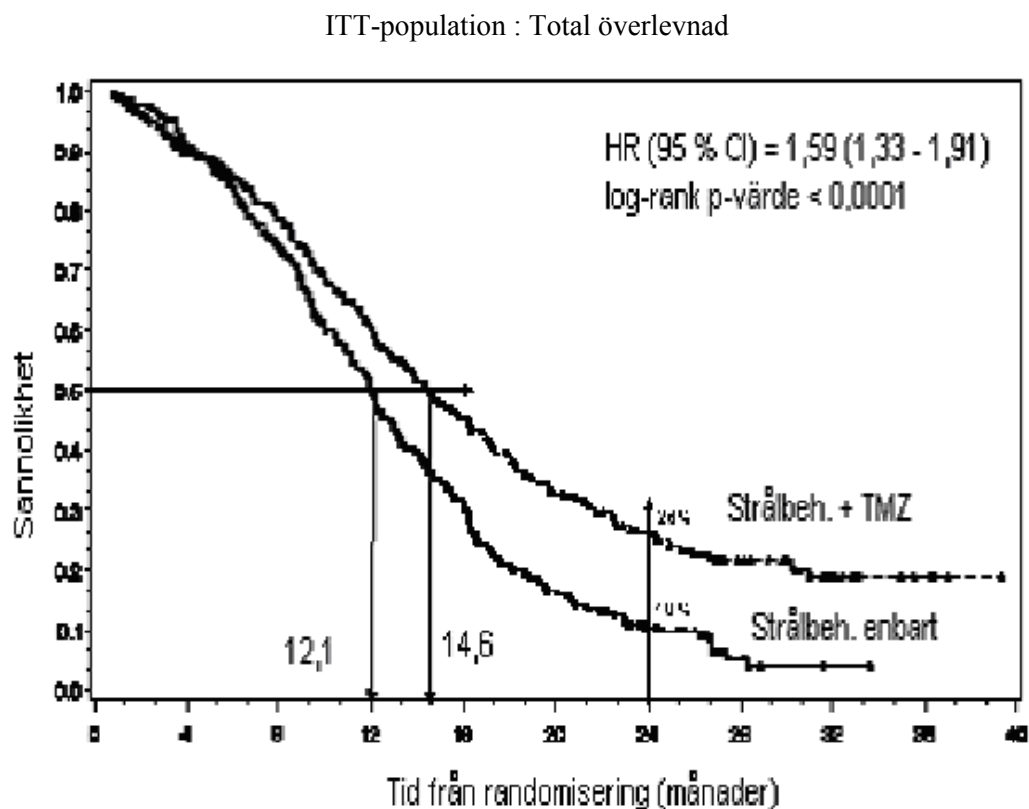


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armarna. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad var 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två  $p = 0,008$ ) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank  $p = 0,33$ ). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två  $p = 0,019$ ). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank  $p = < 0,01$  till 0,03).

### Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT)  $n=162$ . Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ, givet oralt, har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3 – 18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höglgradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC  $\sim 2,4$  % respektive 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

I en öppen, tvåvägs-, crossover bioekvivalensstudie av farmakokinetiken av oralt och intravenöst TMZ hos patienter med primära CNS-maligniteter, fann man att Temodal 2,5 mg/ml pulver till

infusionsvätska, lösning administrerat över 90 minuter var bioekvivalent med avseende på  $C_{\max}$  och AUC för TMZ och MTIC jämfört med Temodal hårda kapslar, efter administrering av en dos på 150 mg/m<sup>2</sup>. Medelvärdet för  $C_{\max}$  för TMZ och MTIC var 7,4 µg/ml respektive 320 ng/ml efter 90 minuters intravenös infusion. Medelvärdet för AUC(0 → ∞) för TMZ och MTIC var 25 µg•h/ml respektive 1 004 ng•h/ml.

### Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

### Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

### Eliminering

Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

### Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylterande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer

observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogen effekt av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylterande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagen svar.

Den intravenösa beredningen förorsakade lokal irritation vid administreringsstället både hos kanin och råttor. Irritationen var övergående och inte förenad med varaktig vävnadsskada.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

mannitol (E421)  
treonin  
polysorbat 80  
natriumcitrat (för pH-justering)  
saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska: 4 år

Färdigberedd lösning:

Efter beredning är den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning 14 timmar vid 25°C, inklusive infusionstid.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C – 8°C, om inte beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaskor av ofärgat glas, typ I, med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförseglingar med persikofärgad ”flip-off”-hättor. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml tillhandahålls som en förpackning med 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning. Handskar och aseptisk teknik måste användas. Om Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten.



Varje injektionsflaska ska beredas med 41 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den beredda lösningen innehåller 2,5 mg/ml TMZ. Injektionsflaskorna ska roteras varsamt och inte skakas. Lösningen ska inspekteras och injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar får inte användas. Dra upp maximalt 40 ml beredd lösning enligt vad som krävs för att iordningställa hela den föreskrivna dosen och överför den till en tom 250 ml infusionspåse (PVC eller polyolefin). Sätt fast pumpslangen i påsen, skölj slangen och förslut därefter. Temodal 2,5 mg/ml får **endast** ges som intravenös infusion under en period av 90 minuter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning kan administreras i samma iv-infart som 0,9%-ig natriumklorid för injektion. Temodal är inte blandbart med dextroslösningar.

I frånvaro av ytterligare data får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller infunderas samtidigt via samma intravenösa infart.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/023

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 januari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 26 januari 2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist op den Berg  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 5 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 5 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/001 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/002 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 5 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 20 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 20 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/003 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/004 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 20 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 100 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 100 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/005 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/006 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 100 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL140 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 140 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/009 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/010 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 140 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 180 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 180 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/011 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/012 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 180 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 1 GLASBURK MED 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 250 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Temodal 250 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tillslut förpackningen väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/007 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/008 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 250 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 5 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 5 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 20 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 20 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 100 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 100 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 140 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 140 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 180 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 180 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT FÖR GLASBURKAR SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 250 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 250 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 hårda kapslar  
20 hårda kapslar

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 5 mg INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 5 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/024 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/025 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 5 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 20 mg  
INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Temodal 20 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/013 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/014 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 20 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 100 mg INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Temodal 100 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/015 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/016 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 100 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 140 mg INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Temodal 140 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/017 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/018 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 140 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 180 mg INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temodal 180 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/019 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/020 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 180 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG SOM INNEHÅLLER 5 ELLER 20 HÅRDA KAPSLAR MED TEMODAL 250 mg INDIVIDUELLT FÖRPACKADE I DOSPÅSAR**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Temodal 250 mg hårda kapslar  
temozolomid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 hårda kapslar i dospåsar  
20 hårda kapslar i dospåsar

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### **Cytotoxiskt medel**

Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/021 (5 hårda kapslar)  
EU/1/98/096/022 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temodal 250 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 5 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 5 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 20 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 20 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 100 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 100 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 140 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 140 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 180 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 180 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**DOSPÅSE SOM INNEHÅLLER 1 HÅRD KAPSEL MED TEMODAL 250 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temodal 250 mg kapslar  
temozolomidum  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 kapsel

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning  
temozolomid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg temozolomid.  
Efter beredning innehåller 1 ml infusionsvätska, lösning 2,5 mg temozolomid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumcitrat och koncentrerad saltsyra för pH-justering.  
För natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska 100 mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**Cytotoxiskt medel.**  
Undvik kontakt med hud, ögon eller näsa.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Efter beredning ska lösningen användas inom 14 timmar vid 25°C, infusionstiden inräknad.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/023

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### ETIKETT (Injektionsflaska)

#### 1. LÄKEMEDELSNAMN

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning  
temozolomid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg temozolomid.  
Efter beredning innehåller 1 ml infusionsvätska, lösning 2,5 mg.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumcitrat och saltsyra.  
För natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning  
100 mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning. Endast engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**Cytotoxiskt medel.**  
Undvik kontakt med hud, ögon, näsa.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Hållbarhet efter beredning: 14 timmar vid 25°C, infusionstiden inräknad.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/096/023

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Temodal 5 mg hårda kapslar**  
**Temodal 20 mg hårda kapslar**  
**Temodal 100 mg hårda kapslar**  
**Temodal 140 mg hårda kapslar**  
**Temodal 180 mg hårda kapslar**  
**Temodal 250 mg hårda kapslar**  
temozolomid (temozolomidum)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Temodal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Temodal
3. Hur du tar Temodal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Temodal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Temodal är och vad det används för**

Temodal innehåller läkemedlet temozolomid. Detta läkemedel används för behandling av tumörer.

Temodal används för behandling av särskilda former av hjärntumörer:

- hos vuxna med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme. Temodal används först tillsammans med strålning (samtidig behandlingsfas) och därefter ensamt (behandlingens monoterapifas).
- hos barn äldre än 3 år och vuxna patienter med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom. Temodal används vid dessa tumörer om de återkommer eller fortsätter att utvecklas efter standardbehandling.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Temodal**

**Ta inte Temodal**

- om du är allergisk mot temozolomid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allergisk reaktion mot dakarbazin (ett läkemedel mot cancer, ibland kallat DTIC). Tecken på allergisk reaktion omfattar känsla av klåda, andfåddhet eller väsande andning, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg.
- om vissa typer av blodkroppar minskar kraftigt (myelosuppression), såsom de vita blodkropparna eller trombocyterna. Dessa blodkroppar är viktiga när det gäller att bekämpa infektioner och för en fungerande blodkoagulation. Din läkare kommer att kontrollera ditt blod för att försäkra sig om att du har tillräckligt av dessa blodkroppar innan du påbörjar behandlingen.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Temodal

- eftersom du ska följas noga avseende utveckling av en allvarlig form av lunginflammation som kallas *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Om du nyligen har fått din diagnos (glioblastoma multiforme) kan du få Temodal i 42 dagar i kombination med strålning. I så fall kommer din läkare även att förskriva läkemedel för att hjälpa dig att förebygga denna typ av lunginflammation (PCP).
- om du någon gång har haft eller möjligtvis nu har hepatit B-infektion. Temodal kan nämligen göra så att hepatit B blir aktivt igen och det kan i vissa fall leda till döden. Patienter kommer att undersökas noga av sin läkare med avseende på tecken på denna infektion innan behandling påbörjas.
- om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar och blodplättar (trombocyter), eller problem med blodkoagulationen innan behandlingen påbörjas, eller om du utvecklar dem under behandlingen. Din läkare kan besluta om att sänka dosen, avbryta, avsluta eller ändra behandlingen. Du kan också behöva annan behandling. I vissa fall kan det bli nödvändigt att avsluta behandlingen med Temodal. Ditt blod kommer att testas regelbundet under behandlingen för att övervaka biverkningarna av Temodal på blodkropparna.
- eftersom du kan ha en liten risk att få andra förändringar av blodkropparna, inklusive leukemi.
- om du blir illamående och/eller kräks vilket är mycket vanliga biverkningar av Temodal (se avsnitt 4), kan din läkare skriva ut ett läkemedel (ett antiemetikum) för att förhindra kräkningar. Om du kräks ofta före och under behandlingen, fråga din läkare när det är bäst att ta Temodal, till dess kräkningarna är under kontroll. Om du kräks efter att du tagit din dos, ta inte en andra dos samma dag.
- om du får feber eller symtom på en infektion ska du omedelbart kontakta din läkare.
- om du är över 70 år kan du vara mer infektionskänslig, lättare få blåmärken eller blödningar.
- om du har lever- eller njurbesvär kan din Temodal-dos behöva justeras.

## Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn yngre än 3 år eftersom erfarenhet saknas. Det finns endast begränsad information hos patienter äldre än 3 år som har tagit Temodal.

## Andra läkemedel och Temodal

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

## Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte behandlas med Temodal om du är gravid om inte din läkare klart sagt så.

Effektiva preventivmetoder måste användas av **både manliga och kvinnliga patienter** som tar Temodal (se även nedan "Manlig fertilitet").

Du ska avbryta amningen medan du får behandling med Temodal.

## Manlig fertilitet

Temodal kan orsaka bestående infertilitet. Manliga patienter ska använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn upp till 6 månader efter avslutad behandling. Det rekommenderas att man rådfrågar om frysning av sperma innan behandlingen påbörjas.

## Körförmåga och användning av maskiner

Temodal kan göra att du känner dig trött eller sömning. Om så är fallet, kör inte bil, använd inte maskiner eller cykel tills du vet hur du påverkas av detta läkemedel (se avsnitt 4).

## Temodal innehåller laktos

Temodal innehåller laktos (en sockerart). Om din läkare har talat om för dig att du är intolerant mot någon sockerart ska du därför kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.



### 3. Hur du tar Temodal

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Dosering och behandlingstid

Din läkare kommer att bestämma Temodal-dosen. Den baseras på din kroppsstorlek (längd och vikt) och på om du har en återkommande tumör och tidigare har fått kemoterapi.

Du kan bli ordinerad att ta andra läkemedel (antiemetika) som ska tas före och/eller efter att du har tagit Temodal för att förhindra eller kontrollera illamående och kräkningar.

#### Patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme:

Om du är en nydiagnostiserad patient kommer behandlingen att ske i två faser:

- behandling tillsammans med strålning (samtidig fas) först
- följt av behandling med enbart Temodal (monoterapifas).

Under den samtidiga fasen kommer din läkare att starta med Temodal i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> (vanlig dos). Du kommer att ta denna dos varje dag i 42 dagar (upp till 49 dagar) i kombination med strålbehandling. Temodal-dosen kan skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under den samtidiga fasen.

När strålbehandlingen är avslutad kommer du att göra ett behandlingsuppehåll i 4 veckor. Det kommer att ge din kropp en möjlighet att återhämta sig.

Därefter kommer du att påbörja monoterapifasen.

Under monoterapifasen kommer dosen och det sätt på vilket du tar Temodal att vara annorlunda. Din läkare kommer att räkna ut exakt vilken dos du ska ha. Du kan få upp till 6 behandlingsperioder (cykler). Var och en av dessa varar i 28 dagar. Du kommer att ta enbart den nya Temodal-dosen en gång om dagen de första 5 dagarna ("doseringsdagarna") i varje cykel. Den första dosen kommer att vara 150 mg/m<sup>2</sup>. Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temodal. Sammanlagt blir det en 28 dagars behandlingscykel.

Efter dag 28 börjar nästa cykel. Du kommer åter igen att ta Temodal en gång om dagen i 5 dagar följt av 23 dagar utan Temodal. Temodal-dosen kan justeras, skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under varje behandlingscykel.

#### Patienter med tumörer som har kommit tillbaka eller förvärrats (malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom) som får enbart Temodal:

En behandlingscykel med Temodal varar 28 dagar.

Du kommer att ta enbart Temodal en gång dagligen de första 5 dagarna. Den dagliga dosen beror på om du tidigare har fått kemoterapi eller inte.

Om du inte tidigare har behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temodal vara 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen de första 5 dagarna. Om du tidigare behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temodal vara 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen de första 5 dagarna. Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temodal. Sammanlagt blir det en behandlingscykel på 28 dagar.

Efter dag 28 börjar nästa behandlingscykel. Du kommer åter få Temodal en gång dagligen i 5 dagar, följt av 23 dagar utan Temodal.

Före varje ny behandlingscykel kommer ditt blod att testas för att se om Temodal-dosen måste justeras. Beroende på resultatet av dina blodprover kan din läkare justera doseringen till nästa cykel.

## Hur du tar Temodal

Ta den ordinerade dosen av Temodal en gång per dag, helst vid samma tidpunkt varje dag.

Ta kapslarna på fastande mage; till exempel minst en timme innan du tänker äta frukost. Svälj kapseln/kapslarna hela tillsammans med ett glas vatten. Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna. Om en kapsel är trasig, undvik att pulvret kommer i kontakt med huden, ögonen eller näsan. Om du av misstag får något i dina ögon eller näsa, skölj med vatten.

Beroende på vilken dos som du har fått ordinerad kan du behöva ta flera kapslar samtidigt, eventuellt i olika styrkor (den aktiva substansen räknat i mg). Färgen på locket till kapseln är olika för de olika styrkorna (se tabellen nedanför).

Styrka	Färgen på kapselns yttre halva
Temodal <b>5 mg</b> hårda kapslar	grön
Temodal <b>20 mg</b> hårda kapslar	gul
Temodal <b>100 mg</b> hårda kapslar	rosa
Temodal <b>140 mg</b> hårda kapslar	blå
Temodal <b>180 mg</b> hårda kapslar	orange
Temodal <b>250 mg</b> hårda kapslar	vit

Se till att du förstår exakt och kommer ihåg följande:

- hur många kapslar du behöver ta varje doseringsdag. Be din läkare eller apotekspersonalen skriva ner det (inklusive färgen).
- vilka dagar som är dina doseringsdagar.

Se till att gå igenom doseringen med din läkare varje gång du startar en ny behandlingsperiod, eftersom den kan skilja sig från förra perioden.

Ta alltid Temodal enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Felaktigheter i hur du tar din medicin kan få allvarliga konsekvenser för din hälsa.

### **Om du har tagit för stor mängd av Temodal**

Om du av misstag råkar ta fler Temodal-kapslar än du var ordinerad att göra, kontakta omedelbart din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Om du har glömt att ta Temodal**

Ta den glömda dosen så snart som möjligt under samma dag. Om det redan gått ett dygn, kontakta din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, om inte din läkare sagt åt dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare om du får något av följande:

- en svår allergisk (överkänslighets-) reaktion (nässelutslag, väsande andning eller andra andningssvårigheter),
- okontrollerad blödning,
- anfall (kramper),

- feber,
- svår huvudvärk som inte ger med sig.

Behandling med Temodal kan medföra en minskning av vissa sorters blodkroppar. Detta kan innebära att du lättare får blåmärken eller blödningar, blodbrist (brist på röda blodkroppar), feber och minskad motståndskraft mot infektioner. Det minskade antalet blodkroppar är vanligtvis övergående. I vissa fall kan det bli mer långvarigt och leda till en mycket svår form av blodbrist (aplastisk anemi). Din läkare kommer att mäta dina blodvärden regelbundet för att kunna upptäcka eventuella förändringar och avgöra om någon speciell behandling krävs. I vissa fall kan din dos Temodal minskas eller behandlingen avslutas.

#### Biverkningar i kliniska studier:

##### Temodal i kombination med strålbehandling vid nydiagnostiserad glioblastom

Patienter som får Temodal i kombination med strålning kan få andra biverkningar än patienter som får enbart Temodal. Följande biverkningar kan förekomma och kan kräva läkarvård.

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):** aptitlöshet, huvudvärk, förstoppning, illamående, kräkningar, utslag, håravfall, trötthet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):** infektioner i munhålan, sårinfektioner, minskat antal blodkroppar (neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni), förhöjt blodsocker, viktminskning, förändringar i sinnestillstånd eller uppmärksamhet, oro/depression, sömnlighet, talsvårigheter, försämrad balans, yrsel, förvirring, glömska, koncentrationssvårigheter, oförmåga att somna eller sova vidare, stickningar, blåmärken, skakningar, onormal syn eller dimsyn, dubbelseende, hörselnedsättning, andnöd, hosta, blodpropp i benen, vätskeretention, svullna ben, diarré, mag- eller buksmärta, halsbränna, orolig mage, sväljsvårigheter, muntorrhet, irriterad eller röd hud, torr hud, klåda, muskelsvaghet, smärta i lederna, muskelsmärta och muskelsmärta, täta urinträngningar, svårigheter att hålla tätt, allergiska reaktioner, feber, strålskador, ansiktssvullnad, smärta, smakförändringar, onormala leverfunktionsvärden.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):** influensaliknande symtom, röda prickar under huden, låga kaliumvärden i blodet, viktökning, humörsvängningar, hallucinationer och försämrat minne, partiell förlamning, försämrad koordination, försämrad känsel, partiell synförlust, torra eller smärtande ögon, dövhet, infektioner i mellanörat, öronringningar, öronvärk, hjärtklappning, blodpropp i lungorna, högt blodtryck, lunginflammation, bihåleinflammation, bronkit, förkylning eller influensa, uppblåst mage, svårigheter att kontrollera tarmrörelserna, hemorrojder, flagnande hud, ökad känslighet hos huden för solljus, förändrad hudfärg, ökad svettning, muskelskador, ryggvärk, svårigheter att urinera, vaginala blödningar, sexuell impotens, uteblivna eller kraftiga menstruationer, irritation i slidan, smärta i bröstet, vallningar, frossa, missfärgningar av tungan, luktförändringar, törst, tandbesvär.

##### Temodal monoterapi vid återkommande eller förvärrat gliom

Följande biverkningar kan förekomma och kan kräva läkarvård.

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):** minskat antal blodkroppar (neutropeni eller lymfopeni, trombocytopeni), aptitlöshet, huvudvärk, kräkningar, illamående, förstoppning, trötthet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):** viktminskning, sömnlighet, yrsel, stickningar, andnöd, diarré, buksmärta, orolig mage, utslag, klåda, håravfall, feber, svaghet, frossa, obehagskänslor, smärta, smakförändringar.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):** minskat antal blodkroppar (pancytopeni, anemi, leukopeni).

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):** hosta, infektioner inklusive lunginflammation.

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):** hudrodnad, urtikaria (nässelutslag), hudutslag, allergiska reaktioner.

#### Andra biverkningar:

Fall med ökning av leverenzymerna har rapporterats som vanliga. Fall med ökat bilirubinvärde, besvär med gallflödet (kolestas), leverinflammation och leverskada, även leversvikt med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanliga.

Mycket sällsynta fall av svåra utslag med hudsvullnad, även i handflator och på fotsulor, eller smärtsamma rodnader på huden och/eller blåsor på kroppen eller i munnen har observerats. Berätta **omedelbart** för din läkare om detta händer.

Mycket sällsynta fall av lungbiverkningar har observerats med Temodal. Patienterna uppvisar vanligen andfäddhet och hosta. Berätta för din läkare om du märker något av dessa symtom.

I mycket sällsynta fall kan patienter som tar Temodal och liknande läkemedel löpa en liten risk för att utveckla andra cancerformer, inklusive leukemi.

Nya eller reaktiverade (återkommande) cytomegalovirusinfektioner och reaktiverade hepatit B-virusinfektioner har rapporterats som mindre vanliga. Fall med hjärninfectioner orsakade av herpesvirus (meningoencefalit orsakad av herpesvirus), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanliga.

Fall med diabetes insipidus har rapporterats som mindre vanliga. Symtom på diabetes insipidus är stora mängder urin och törst.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Temodal ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Intag av misstag kan vara dödligt för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

#### Glasburkar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut förpackningen väl.

#### Dospåsar

Förvaras vid högst 30°C

Berätta för apotekspersonalen om du märker någon förändring i kapslarnas utseende.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är temozolomid.

*Temodal 5 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

*Temodal 20 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

*Temodal 100 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

*Temodal 140 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

*Temodal 180 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

*Temodal 250 mg hårda kapslar:* En kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

Övriga innehållsämnen är

#### innehåll i kapseln:

vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra (se avsnitt 2 "Temodal innehåller laktos").

#### kapselhöljet:

*Temodal 5 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat, gul järnoxid (E 172), indigokarmin (E 132),

*Temodal 20 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat, gul järnoxid (E 172),

*Temodal 100 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat, röd järnoxid (E 172),

*Temodal 140 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat, indigokarmin (E 132),

*Temodal 180 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat, gul järnoxid (E 172) och röd järnoxid (E 172),

*Temodal 250 mg hårda kapslar:* gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurilsulfat.

#### bläck till tryck:

shellack, propylenglykol, renat vatten, ammoniumhydroxid, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E 172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

*Temodal 5 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre grön halva och är märkta med svart bläck.

*Temodal 20 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre gul halva och är märkta med svart bläck.

*Temodal 100 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre rosa halva och är märkta med svart bläck.

*Temodal 140 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en yttre blå halva och är märkta med svart bläck.

*Temodal 180 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre orange halva och är märkta med svart bläck.

*Temodal 250 mg hårda kapslar* har en ogenomskinlig inre vit halva och en ogenomskinlig yttre vit halva och är märkta med svart bläck.

#### Glasburkar

De hårda kapslarna för oral användning är förpackade i bruna glasburkar innehållande 5 eller 20 kapslar.

Kartongen innehåller en burk.

#### Dospåsar

De hårda kapslarna (kapslar) för oral användning är förpackade i kartonger som innehåller 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien

Tillverkare: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_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)  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning temozolomid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Temodal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Temodal
3. Hur du använder Temodal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Temodal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Temodal är och vad det används för

Temodal innehåller läkemedlet temozolomid. Detta läkemedel används för behandling av tumörer.

Temodal används för behandling av särskilda former av hjärntumörer:

- hos vuxna med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme. Temodal används först tillsammans med strålning (samtidig behandlingsfas) och därefter ensamt (behandlings fasen monoterapifas).
- hos barn äldre än 3 år och vuxna patienter med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom. Temodal används vid dessa tumörer om de återkommer eller fortsätter att utvecklas efter standardbehandling.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Temodal

##### Ta inte Temodal

- om du är allergisk mot temozolomid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allergisk reaktion mot dakarbazin (ett läkemedel mot cancer, ibland kallat DTIC). Tecken på allergisk reaktion omfattar känsla av klåda, andfåddhet eller väsande andning, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg.
- om vissa typer av blodkroppar minskar kraftigt (myelosuppression), såsom de vita blodkropparna eller trombocytterna. Dessa blodkroppar är viktiga när det gäller att bekämpa infektioner och för en fungerande blodkoagulation. Din läkare kommer att kontrollera ditt blod för att försäkra sig om att du har tillräckligt av dessa blodkroppar innan du påbörjar behandlingen.

##### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Temodal

- eftersom du ska följas noga avseende utveckling av en allvarlig form av lunginflammation som kallas *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP).  
Om du nyligen har fått din diagnos (glioblastoma multiforme) kan du få Temodal i 42 dagar i kombination med strålning. I så fall kommer din läkare även att förskriva läkemedel för att hjälpa dig att förebygga denna typ av lunginflammation (PCP).
- om du någon gång har haft eller möjligtvis nu har hepatit B-infektion. Temodal kan nämligen göra så att hepatit B blir aktivt igen och det kan i vissa fall leda till döden. Patienter kommer att



undersökas noga av sin läkare med avseende på tecken på denna infektion innan behandling påbörjas.

- om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar och blodplättar (trombocyter), eller problem med blodkoagulationen innan behandlingen påbörjas, eller om du utvecklar dem under behandlingen. Din läkare kan besluta om att sänka dosen, avbryta, avsluta eller ändra behandlingen. Du kan också behöva annan behandling. I vissa fall kan det bli nödvändigt att avsluta behandlingen med Temodal. Ditt blod kommer att testas regelbundet under behandlingen för att övervaka biverkningarna av Temodal på blodkropparna.
- eftersom du kan ha en liten risk att få andra förändringar av blodkropparna, inklusive leukemi.
- om du blir illamående och/eller kräks vilket är mycket vanliga biverkningar av Temodal (se avsnitt 4), kan din läkare skriva ut ett läkemedel (ett antiemetikum) för att förhindra kräkningar.
- om du får feber eller symtom på en infektion ska du omedelbart kontakta din läkare.
- om du är över 70 år kan du vara mer infektionskänslig, lättare få blåmärken eller blödningar.
- om du har lever- eller njurbesvär kan din Temodal-dos behöva justeras.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn yngre än 3 år eftersom erfarenhet saknas. Det finns endast begränsad information hos patienter äldre än 3 år som har använt Temodal.

### **Andra läkemedel och Temodal**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte behandlas med Temodal om du är gravid om inte din läkare klart sagt så.

Effektiva preventivmetoder måste användas av **både manliga och kvinnliga patienter** som använder Temodal (se även nedan "Manlig fertilitet").

Du ska avbryta amningen medan du får behandling med Temodal.

### **Manlig fertilitet**

Temodal kan orsaka bestående infertilitet. Manliga patienter ska använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn upp till 6 månader efter avslutad behandling. Det rekommenderas att man rådfrågar om frysning av sperma innan behandlingen påbörjas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Temodal kan göra att du känner dig trött eller sömning. Om så är fallet, kör inte bil, använd inte maskiner eller cykel tills du vet hur du påverkas av detta läkemedel (se avsnitt 4).

### **Temodal innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 2,4 mmol natrium per injektionsflaska. Det ska tas i beaktande av patienter som står på saltfattig kost.

## **3. Hur du använder Temodal**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare kommer att bestämma Temodal-dosen. Den baseras på din kroppsstorlek (längd och vikt) och på om du har en återkommande tumör och tidigare har fått kemoterapi.

Du kan bli ordinerad att ta andra läkemedel (antiemetika) som ska tas före och/eller efter att du fått Temodal för att förhindra eller kontrollera illamående och kräkningar.

### Patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme:

Om du är en nydiagnostiserad patient kommer behandlingen att ske i två faser:

- behandling tillsammans med strålning (samtidig fas) först
- följt av behandling med enbart Temodal (monoterapifas).

Under den samtidiga fasen kommer din läkare att starta med Temodal i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> (vanlig dos). Du kommer att få denna dos varje dag i 42 dagar (upp till 49 dagar) i kombination med strålbehandling. Temodal-dosen kan skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under den samtidiga fasen.

När strålbehandlingen är avslutad kommer du att göra ett behandlingsuppehåll i 4 veckor. Det kommer att ge din kropp en möjlighet att återhämta sig.

Därefter kommer du att påbörja monoterapifasen.

Under monoterapifasen kommer dosen och det sätt på vilket du får Temodal att vara annorlunda. Din läkare kommer att räkna ut exakt vilken dos du ska ha.

Du kan få upp till 6 behandlingsperioder (cykler). Var och en av dessa varar i 28 dagar.

Du kommer att få enbart den nya Temodal-dosen en gång om dagen de första fem dagarna i varje cykel. Den första dosen kommer att vara 150 mg/m<sup>2</sup>. Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temodal. Sammanlagt blir det en 28 dagars behandlingscykel.

Efter dag 28 börjar nästa cykel. Du kommer åter igen att få Temodal en gång om dagen i fem dagar följt av 23 dagar utan Temodal.

Temodal-dosen kan justeras, skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under varje behandlingscykel.

### Patienter med tumörer som har kommit tillbaka eller förvärrats (malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom) som får enbart Temodal:

En behandlingscykel med Temodal varar 28 dagar.

Du kommer att få enbart Temodal en gång dagligen de första fem dagarna. Den dagliga dosen beror på om du tidigare har fått kemoterapi eller inte.

Om du inte tidigare behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temodal vara 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen de första fem dagarna. Om du tidigare behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temodal vara 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen de första fem dagarna.

Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temodal. Sammanlagt blir det en behandlingscykel på 28 dagar.

Efter dag 28 börjar nästa behandlingscykel. Du kommer åter att få Temodal en gång dagligen i fem dagar, följt av 23 dagar utan Temodal.

Före varje ny behandlingscykel kommer ditt blod att testas för att se om Temodal-dosen måste justeras. Beroende på resultatet av dina blodprover kan din läkare justera doseringen till nästa cykel.

### **Hur Temodal ges**

Temodal kommer ges av din läkare som dropp in i en ven (intravenös infusion) endast i cirka 90 minuter. Inget annat infusionsställe än en ven får användas.

### **Om du har använt för stor mängd av Temodal**

Läkemedlet ges till dig av sjukvårdspersonal. Det är därför osannolikt att du får mer Temodal än du ska. Om det ändå skulle hända kommer läkaren eller sköterskan att behandla dig efter omständigheterna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare om du får något av följande:

- en svår allergisk (överkänslighets-) reaktion (nässelutslag, väsande andning eller andra andningssvårigheter),
- okontrollerad blödning,
- anfall (kramper),
- feber,
- svår huvudvärk som inte ger med sig.

Behandling med Temodal kan medföra en minskning av vissa sorters blodkroppar. Detta kan innebära att du lättare får blåmärken eller blödningar, blodbrist (brist på röda blodkroppar), feber och minskad motståndskraft mot infektioner. Det minskade antalet blodkroppar är vanligtvis övergående. I vissa fall kan det bli mer långvarigt och leda till en mycket svår form av blodbrist (aplastisk anemi). Din läkare kommer att mäta dina blodvärden regelbundet för att kunna upptäcka eventuella förändringar och avgöra om någon speciell behandling krävs. I vissa fall kan din dos Temodal minskas eller behandlingen avslutas.

Biverkningar i kliniska studier:

Temodal pulver till infusionsvätska, lösning:

Utöver de biverkningar som räknas upp här nedan, kan följande också förekomma vid användning av Temodal pulver till infusionsvätska, lösning: smärta, irritation, klåda, värmekänsla, svullnad eller rodnad vid injektionsstället; även blåmärken (hematom).

Temodal i kombination med strålbehandling vid nydiagnostiserad glioblastom

Patienter som får Temodal i kombination med strålning kan få andra biverkningar än patienter som får enbart Temodal. Följande biverkningar kan förekomma och kan kräva läkarvård.

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):** aptitlöshet, huvudvärk, förstoppning, illamående, kräkningar, utslag, håravfall, trötthet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):** infektioner i munhålan, sårinfektioner, minskat antal blodkroppar (neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni), förhöjt blodsocker, viktminskning, förändringar i sinnestillstånd eller uppmärksamhet, oro/depression, sömnlighet, talsvårigheter, försämrad balans, yrsel, förvirring, glömska, koncentrationssvårigheter, oförmåga att somna eller sova vidare, stickningar, blåmärken, skakningar, onormal syn eller dimsyn, dubbelseende, hörselnedsättning, andnöd, hosta, blodpropp i benen, vätskeretention, svullna ben, diarré, mag- eller buksmärter, halsbränna, orolig mage, sväljsvårigheter, muntorrhet, irriterad eller röd hud, torr hud, klåda, muskelsvaghet, smärta i lederna, muskelvärk och muskelsmärta, täta urinrängningar, svårigheter att hålla tätt, allergiska reaktioner, feber, strålskador, ansiktssvullnad, smärta, smakförändringar, onormala leverfunktionsvärden.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):** influensaliknande symtom, röda prickar under huden, låga kaliumvärden i blodet, viktökning, humörsvängningar, hallucinationer och försämrat minne, partiell förlamning, försämrad koordination, försämrad känsel, partiell synförlust, torra eller smärtande ögon, dövhet, infektioner i mellanörat, öronringningar, öronvärk, hjärtklappning, blodpropp i lungorna, högt blodtryck, lunginflammation, bihåleinflammation, bronkit, förkylning eller influensa, uppblåst mage, svårigheter att kontrollera tarmrörelserna, hemorrojder, flagnande hud, ökad känslighet hos huden för solljus, förändrad hudfärg, ökad svettning, muskelskador, ryggvärk, svårigheter att urinera, vaginala blödningar, sexuell impotens, uteblivna eller kraftiga menstruationer, irritation i slidan, smärta i bröstet, vallningar, frossa, missfärgningar av tungan, luktförändringar, törst, tandbesvär.

### Temodal monoterapi vid återkommande eller förvärrat gliom

Följande biverkningar kan förekomma och kan kräva läkarvård.

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):** minskat antal blodkroppar (neutropeni eller lymfopeni, trombocytopeni), aptitlöshet, huvudvärk, kräkningar, illamående, förstoppning, trötthet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):** viktminskning, sömnlighet, yrsel, stickningar, andnöd, diarré, buksmärta, orolig mage, utslag, klåda, håravfall, feber, svaghet, frossa, obehagskänslor, smärta, smakförändringar.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):** minskat antal blodkroppar (pancytopeni, anemi, leukopeni).

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):** hosta, infektioner inklusive lunginflammation.

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):** hudrodnad, urtikaria (nässelutslag), hudutslag, allergiska reaktioner.

### Andra biverkningar:

Fall med ökning av leverenzymerna har rapporterats som vanliga. Fall med ökat bilirubinvärde, besvär med gallflödet (kolestas), leverinflammation och leverskada, även leversvikt med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanliga.

Mycket sällsynta fall av svåra utslag med hudsvullnad, även i handflator och på fotsulor, eller smärtsamma rodnader på huden och/eller blåsor på kroppen eller i munnen har observerats. Berätta **omedelbart** för din läkare om detta händer.

Mycket sällsynta fall av lungbiverkningar har observerats med Temodal. Patienterna uppvisar vanligen andfäddhet och hosta. Berätta för din läkare om du märker av något av dessa symtom.

I mycket sällsynta fall kan patienter som får Temodal och liknande läkemedel löpa en liten risk för att utveckla andra cancerformer, inklusive leukemi.

Nya eller reaktiverade (återkommande) cytomegalovirusinfektioner och reaktiverade hepatit B-virusinfektioner har rapporterats som mindre vanliga. Fall med hjärninfectioner orsakade av herpesvirus (meningoencefalit orsakad av herpesvirus), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanliga.

Fall med diabetes insipidus har rapporterats som mindre vanliga. Symtom på diabetes insipidus är stora mängder urin och törst.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Temodal ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

När ditt läkemedel har gjorts i ordning för infusion kan lösningen förvaras i rumstemperatur (25°C) i upp till 14 timmar, inklusive infusionstiden.

Den färdigberedda lösningen ska inte användas om missfärgning eller partiklar observeras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är temozolomid. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg temozolomid. Efter beredning innehåller en ml infusionsvätska, lösning 2,5 mg temozolomid.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), treonin, polysorbit 80, natriumcitrat (för pH-justering) och koncentrerad saltsyra (för pH-justering) (se avsnitt 2).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret till infusionsvätska, lösning, är ett vitt pulver. Temodal finns tillgängligt i en injektionsflaska av glas med en propp av butylgummi och en aluminiumförslutning med en ”flip-off” hätta. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med 100 mg temozolomid.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien

Tillverkare: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_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  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@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)  
dpoc\_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

**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.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

**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

**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

## Denna bipacksedel ändrades senast

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighet måste iakttas vid hanteringen av Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning. Användande av handskar och aseptisk teknik är ett krav. Om Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med huden eller slemhinnor ska man tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten.

Varje injektionsflaska ska tillsättas 41 ml sterilt vatten till injektionsvätskor. Den färdiga lösningen innehåller 2,5 mg/ml TMZ. Injektionsflaskorna ska snurras försiktigt och inte skakas. Lösningen ska inspekteras och injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar ska inte användas. Beredd lösning ska användas inom 14 timmar, inklusive infusionstiden.

En volym upp till 40 ml färdigberedd lösning ska tas ut, i överensstämmelse med den totala förskrivna dosen och föras över till en tom 250 ml infusionspåse (PVC eller polyolefin). Pumpslangen ska anslutas till påsen, slangen ska sköljas och sedan förslutas. Temodal 2,5 mg/ml får **endast** ges som intravenös infusion under en tidsrymd av 90 minuter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning kan administreras i samma iv-infart som 0,9%-ig natriumklorid för injektion. Temodal är inte blandbart med dextroslösningar.

I frånvaro av ytterligare data får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller infunderas samtidigt genom samma infusionsinfart.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.