

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 5 mg hårde kapsler
Temodal 20 mg hårde kapsler
Temodal 100 mg hårde kapsler
Temodal 140 mg hårde kapsler
Temodal 180 mg hårde kapsler
Temodal 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 132,8 mg vandfri lactose.

20 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 182,2 mg vandfri lactose.

100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 175,7 mg vandfri lactose.

140 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 246 mg vandfri lactose.

180 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 316,3 mg vandfri lactose.

250 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 154,3 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

5 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig grøn hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”5 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

20 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig gul hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”20 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

100 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig pink hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”100 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

140 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en blå hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”140 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

180 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig orange hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”180 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

250 mg hård kapsel (kapsel)

De hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med ”TEMODAL”. Bunden bærer et tryk med ”250 mg”, Schering-Plough-logoet og to striber.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temodal er indiceret til behandling af:

- voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme konkomitant med strålebehandling og herefter som monoterapi-behandling.
- børn fra 3 år, unge og voksne med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytoma, der får recidiv eller progression efter standardbehandling.

4.2 Dosering og administration

Temodal bør kun ordineres af læger, der har erfaring med onkologisk behandling af hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan anvendes (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Temodal anvendes konkomitant med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier af temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy indgivet i 30 fraktioner). Det anbefales ikke at foretage dosisreduktioner, men udskydelse eller seponering af TMZ-indgift bør overvejes hver uge i henhold til hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier. Indgift af TMZ kan fortsættes under den konkomitante periode på 42 dage (i op til 49 dage), hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

- absolut antal neutrofile (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombocytal $\geq 100 \times 10^9/l$
- *common toxicity criteria* (CTC, kriterium for gradering af bivirkninger) ikke-hæmatologisk toksicitet \leq Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning)

Under behandling bør en komplet blodundersøgelse foretages ugentligt. Indgift af TMZ bør afbrydes midlertidigt eller seponeres permanent under den konkomitante fase i henhold til de hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier som angivet i Tabel 1.

<i>Tabel 1. TMZ-doseringsafbrydelse eller seponering under konkomitant strålebehandling og TMZ</i>		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut antal neutrofile	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytal	≥ 10 og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Behandling med konkomitant TMZ kan fortsættes, når alle de følgende betingelser er opfyldt: Absolut antal neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocytal $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ikke-hæmatologisk toksicitet \leq Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning).

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af monoterapi-behandling. Dosis i serie 1 (monoterapi) er 150 mg/m² én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden behandling. Ved begyndelsen af serie 2 øges dosis til 200 mg/m², hvis CTC ikke-hæmatologisk toksicitet for serie 1 er Grad ≤ 2 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning), absolut antal neutrofile (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytal er $\geq 100 \times 10^9/l$. Hvis dosen ikke blev forøget ved serie 2, bør stigning ikke ske i de følgende serier. Når dosis en gang er steget, bibeholdes den på 200 mg/m² per dag i de første 5 dage af hver følgende serie, undtagen hvis der forekommer toksicitet. Dosisreduktioner og seponeringer under monoterapi-fasen bør ske i henhold til Tabel 2 og 3.

Under behandlingen bør en komplet blodundersøgelse foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis af TMZ). Dosis bør reduceres eller indgiften seponeres i henhold til Tabel 3.

<i>Tabel 2. TMZ dosistrin for monoterapi-behandling</i>		
Dosistrin	TMZ dosis (mg/m ² /dag)	Bemærkninger
-1	100	Reduktion på grund af tidligere toksicitet
0	150	Dosis under serie 1
1	200	Dosis under serie 2-6 ved fravær af toksicitet

<i>Tabel 3. TMZ dosisreduktion eller seponering under monoterapi-behandling</i>		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosistrin ^a	Seponer TMZ
Absolut antal neutrofile	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Se fodnote b
Trombocytaltal	< 50 x 10 ⁹ /l	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ dosistrin er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosistrin -1 (100 mg/m²) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning) vender tilbage efter dosisreduktion.

Voksne og børn fra 3 år med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom:

En behandlingsserie består af 28 dage. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, indgives TMZ oralt i en dosis på 200 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage efterfulgt af en 23-dages behandlingspause (i alt 28 dage). Til patienter, som tidligere er behandlet med kemoterapeutika, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt stigende i den anden serie til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved recidiverende eller progressivt malignt gliom. Erfaring hos disse børn er meget begrænset (se pkt. 4.4 og 5.1). TMZ's sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

TMZ's farmakokinetik var sammenlignelig for patienter med normal leverfunktion og patienter med let til moderat leverinsufficiens. Der er ingen data for indgift af TMZ til patienter med svær leverinsufficiens (Child's Class C) eller med nedsat nyrefunktion. Baseret på TMZ's farmakokinetiske egenskaber er det usandsynligt, at dosisreduktion er påkrævet hos patienter med svær leverinsufficiens eller hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Forsigtighed bør imidlertid udvises, når TMZ gives til disse patienter.

Ældre patienter

På baggrund af en analyse af populationsfarmakokinetikken for patienter mellem 19-78 år er TMZ-clearance ikke afhængig af alder. Ældre patienter (> 70 år) ser dog ud til at have øget risiko for udviklingen af neutropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Administration

Temodal hårde kapsler bør indtages fastende.

Kapslerne skal sluges hele med et glas vand og må ikke åbnes eller tygges.

Hvis opkastning forekommer, efter dosis er indtaget, skal en anden dosis ikke indtages samme dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for decarbazin (DTIC).

Svær myelosuppression (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Opportunistiske infektioner og reaktivering af infektioner

Der er set opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Meningoencephalitis herpetica

Efter markedsføring er der observeret tilfælde af meningoencephalitis herpetica (herunder dødsfald) hos patienter, der fik TMZ i kombination med radioterapi, herunder tilfælde af samtidig administration af steroider.

Pneumocystis jirovecii-lungebetændelse

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i en pilotundersøgelse af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regime (med højst 49 dage) uafhængigt af lymfocytaltal. Hvis der forekommer lymfopeni, skal de fortsætte den forebyggende behandling, indtil bedring af lymfopeni til grad ≤ 1 .

Der kan være en højere forekomst af PCP, når TMZ anvendes i et længere dosisregime. Uanset regime bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Der er set dødelig respirationsinsufficiens hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Der er blevet rapporteret om hepatitis forårsaget af hepatitis B-virus (HBV)-reaktivering, som i nogle tilfælde medførte døden. Eksperter i leversygdomme skal konsulteres før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (inklusive patienter med aktiv sygdom). Under behandlingen skal patienterne monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om leverskade, herunder letalt leversvigt, hos patienter, der er blevet behandlet med TMZ (se pkt. 4.8). Der bør foretages *baseline*-leverfunktionsprøver før initiering af behandling. Hvis disse er unormale, bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet før initiering af temozolid-behandling herunder risikoen for letalt leversvigt. Hos patienter, der behandles med en 42-dages cyklus, bør leverfunktionsprøverne gentages midtvejs i denne cyklus. Hos patienter med signifikant unormal leverfunktion bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet ved fortsat behandling. Levertoksicitet kan forekomme flere uger eller mere efter sidste behandling med temozolomid.

Malignitet

I meget sjældne tilfælde har der også været observeret myelodysplastisk syndrom og sekundær malignitet, inklusive myeloid leukæmi (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling

Kvalme og opkastning er meget almindeligt i forbindelse med TMZ. Antiemetisk behandling kan anvendes før eller efter indgiften af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis af den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapi fasen.

Patienter med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Patienter, der har haft alvorlige (grad 3 eller 4) opkastninger i tidligere behandlingsserier, kan have behov for antiemetisk behandling.

Laboratorieprøver

Patienter, der er blevet behandlet med TMZ, kan opleve myelosuppression, inklusive vedvarende pancytopeni, hvilket kan resultere i aplastisk anæmi, som i visse tilfælde har haft dødeligt udfald. I nogle tilfælde vanskeliggøres vurderingen af samtidig eksponering for lægemidler, der er associeret med aplastisk anæmi, herunder carbamazepin, phenytoin, og sulfamethoxazole/ trimethoprim. Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldte: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$. En fuldstændig blodtælling skal foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis) eller inden for 48 timer herefter, og ugentligt indtil ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocytaltallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et dosisniveau (se pkt. 4.2). Dosisniveauerne omfatter 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den lavest anbefalede dosis er 100 mg/m^2 .

Pædiatrisk population

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af TMZ til børn under 3 år. Erfaring med ældre børn og unge er meget begrænset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ældre patienter (> 70 år)

Ældre patienter synes at have større risiko for at udvikle neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre patienter. Derfor bør der udvises speciel omhu, når TMZ gives til ældre patienter.

Kvindelige patienter

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandling med TMZ, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Mandlige patienter

Mænd, der behandles med TMZ, frarådes at gøre nogen gravid i mindst 3 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling (se pkt. 4.6).

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I et separat fase I-studie resulterede indtagelse af TMZ sammen med ranitidin ikke i ændringer i absorptionsgraden af temozolomid eller eksponeringen over for dets aktive metabolit monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC).

Indtagelse af TMZ med føde resulterede i et 33 % fald i C_{max} og et 9 % fald i arealet under kurven (AUC). Da det ikke kan udelukkes, at ændringen i C_{max} er klinisk signifikant, bør Temodal indgives uden føde.

På basis af en analyse af populationsfarmakokinetik i fase II-undersøgelser, ændrede samtidig anvendelse af dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, H_2 -receptor-antagonister eller phenobarbital ikke udskillelsen af TMZ. Samtidig indtagelse af valproat var forbundet med et lille, men statistisk signifikant fald i TMZ-clearance.

Ingen undersøgelser er udført for at bestemme TMZ's effekt på metabolisering eller elimination af andre lægemidler. Da TMZ imidlertid ikke metaboliseres i leveren samt udviser lav proteinbinding, er det usandsynligt, at det vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Anvendelse af TMZ i kombination med andre myelosuppresserende lægemidler kan øge risikoen for myelosuppression.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse til gravide. I prækliniske undersøgelser udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temodal bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om TMZ udskilles i human mælk; amning bør derfor afbrydes, under behandling med TMZ.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandling med TMZ, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Mandlig fertilitet

TMZ kan have genotoksiske virkninger. Mænd, der behandles med TMZ, skal derfor anvende sikre kontrceptive metoder og frarådes at gøre nogen gravid i mindst 3 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet efter behandling med TMZ.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grund af træthed og søvnighed påvirker TMZ i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Erfaringer fra kliniske undersøgelser.

Hos patienter behandlet med TMZ i kliniske studier var de hyppigste bivirkninger: kvalme, opkastning, obstipation, anoreksi, hovedpine, træthed, kramper og udslæt. De fleste hæmatologiske bivirkninger blev rapporteret som værende almindelige; hyppighed af grad 3-4 laboratoriefund er angivet efter tabel 4.

Hos patienter med tilbagevendende eller progressivt gliom var kvalme (43 %) og opkastning (36 %) oftest grad 1 eller 2, (0-5 opkastningsepisoder inden for 24 timer) og ophørte enten af sig selv eller kunne let kontrolleres med kvalmestillende standardbehandling. Hyppigheden af alvorlig kvalme og opkastning var 4 %.

Bivirkningstabel

Bivirkninger, som er set i kliniske studier og rapporteret i forbindelse med brug efter markedsføring, er anført i tabel 4. Disse bivirkninger er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig:	Infektioner, herpes zoster, faryngitis ^a , oral candidiasis
Ikke almindelig:	Opportunistiske infektioner (inklusive PCP), sepsis [†] , meningoencephalitis herpetica [†] , CMV-infektion, reaktivering af CMV, hepatitis B-virus [†] , herpes simplex, reaktivering af infektion, sårinfektion, gastroenteritis ^b
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer	
Ikke almindelig:	Myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligne lidelser, inklusive myeloid leukæmi
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anæmi
Ikke almindelig:	Længerevarende pancytopeni, aplastisk anæmi [†] , pancytopeni, petekkier
Immunsystemet	
Almindelig:	Allergisk reaktion
Ikke almindelig:	Anafylaksi
Det endokrine system	
Almindelig:	Cushingoide symptomer ^c
Ikke almindelig:	Diabetes insipidus
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi
Ikke almindelig:	Hypokaliæmi, forhøjet alkalisk fosfatase

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid

Psykiske forstyrrelser	
Almindelig:	Agitation, amnesi, depression, angst, forvirring, insomni
Ikke almindelig:	Ændret opførsel, emotionel labilitet, hallucination, apati
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hovedpine
Almindelig:	Ataksi, nedsat balanceevne, nedsat kognitiv funktionsevne, nedsat koncentrationsevne, bevidsthedssvækkelse, svimmelhed, hypoæstesi, nedsat hukommelse, neurologisk lidelse, neuropati ^d , paræstesi, søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor
Ikke almindelig:	Status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal lidelse, parosmi, unormal gang, hyperæstesi, føleforstyrrelse, abnorm koordinationsevne
Øjne	
Almindelig:	Hemianopsi, sløret syn, synslidelse ^e , synsfeltdefekt, dobbeltsyn, øjensmerte
Ikke almindelig:	Nedsat synsskarphed, tørre øjne
Øre og labyrint	
Almindelig:	Døvhed ^f , vertigo, tinnitus, ørepine ^g
Ikke almindelig:	Nedsat hørelse, lydoverfølsomhed, mellemørebetændelse
Hjerte	
Ikke almindelig:	Hjertebanken
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Blødning, lungeemboli, dyb venøs trombose, hypertension
Ikke almindelig:	Hjerneblødning, rødmen, hestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens [†] , interstitiel pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, næsetæthed
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, obstipation, kvalme, opkastning
Almindelig:	Stomatitis, abdominalsmerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Ikke almindelig:	Adominal distension, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, hæmoroider, mundtørhed
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Leversvigt [†] , leverskade, hepatitis, kolestase, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Udslæt, alopeci
Almindelig:	Erytem, tør hud, pruritus
Ikke almindelig:	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudeksfoliering, lysoverfølsomhedsreaktion, urticaria, eksantem, dermatitis, øget svedtendens, unormal pigmentering

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid</i>	
Ikke kendt:	Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmærter, muskuloskeletale smærter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorrhé, vaginitis, brystsmærter, impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Feber, influenzalignende symptomer, asteni, alment ubehag, smærter, ødem, perifert ødem ⁱ
Ikke almindelig:	Forværret tilstand, rigor, ansigtsødem, misfarvet tunge, tørst, tandlidelse
Undersøgelser	
Almindelig:	Forhøjede leverenzzymer ^j , vægttab, vægtøgning
Ikke almindelig:	Forhøjet gamma-glutamyltransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig:	Stråleskader ^k

^a Inkluderer faryngitis, faryngitis i næsesvælget, streptokok faryngitis

^b Inkluderer gastroenteritis, viral gastroenteritis

^c Inkluderer Cushingoide symptomer, Cushings syndrom

^d Inkluderer neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati

^e Inkluderer synsnedsettelse, øjensygdom

^f Inkluderer døvhed, bilateral døvhed, neurosensorisk døvhed, unilateral døvhed

^g Inkluderer øresmærter, ubehag i øret

^h Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hævelse

^j Inkluderer forhøjet leverfunktionstest, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzzymer

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, inklusive TMZ, blev observeret. Når unormale laboratorieværdier og bivirkninger blev slået sammen på tværs af konkordante og monoterapi-behandlingsfaser, blev Grad 3- eller Grad 4-neutrofilabnormaliteter inklusive neutropeni-bivirkninger set hos 8 % af patienterne. Grad- 3 eller Grad 4-trombocytopeni, inklusive trombocytopeni-bivirkninger blev set hos 14 % af patienterne, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Grad 3- eller 4-trombocytopeni og neutropeni forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af patienterne behandlet for malignt gliom. Dette medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % and 4 % af patienter med gliom. Myelosuppression var forudsigelig (sædvanligvis

inden for de første få serier med nadir mellem dag 21 og dag 28), og bedring indtraf hurtigt, sædvanligvis inden for 1-2 uger. Der sås ingen tegn på kumulativ myelosuppression. Tilstedeværelsen af trombocytopeni kan øge risiko for blødning, og tilstedeværelsen af neutropeni eller leukopeni kan øge risiko for infektion.

Køn

I et observationsmateriale fra farmakokinetisk analyse af kliniske undersøgelser var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrophiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni (ANC < 0,5 x 10⁹/l), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni (< 20 x 10⁹/l), 9 % vs. 3 %, hos kvinder vs. mænd i det første terapiforløb. I et gentaget glioma datasæt med 400 forsøgspersoner forekom Grad 4-neutropeni hos 8 % af de kvindelige vs. 4 % af de mandlige forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 8 % af de kvindelige vs. 3 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb. I en undersøgelse med 288 forsøgspersoner med nyligt diagnosticeret multiform glioblastom forekom Grad 4-neutropeni hos 3 % af de kvindelige vs. 0 % af de mandlige forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 1 % af de kvindelige vs. 0 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb.

Pædiatrisk population

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 3-18 år) med recidiverende hjernestamme gliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om data er begrænsede, forventes tolerancen hos børn at være den samme som hos voksne. TMZ's sikkerhed hos børn under 3 år er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² (total dosis pr serie over 5 dage) er blevet vurderet klinisk hos patienter. Den dosisbegrænsende toksicitet var hæmatologisk og blev rapporteret med en hvilken som helst dosis, men forventes at være alvorligere ved højere doser. Én patient har taget en overdosis på 10.000 mg (total dosis i en enkelt serie over 5 dage), og de rapporterede bivirkninger var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvigt og dødsfald. Der er rapporter på patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end behandlingen på 5 dage (op til 64 dage) med rapporterede bivirkninger, som inkluderede knoglemarvssuppression med eller uden infektion, i nogle tilfælde alvorlige og langvarige og resulterende i dødsfald. I tilfælde af en overdosis, er hæmatologisk vurdering nødvendig. Understøttende forholdsregler bør gives efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler - Andre alkylerende midler, ATC-kode: L01A X03.

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O⁶-positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N⁷-positionen.

Cytotoksiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyladduktet.

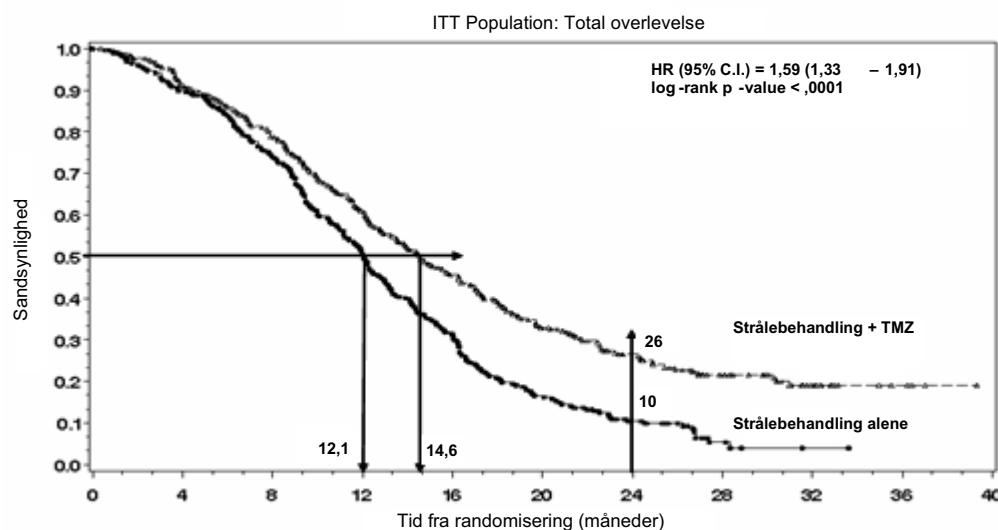
Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Et samlet antal patienter på 573 blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller strålebehandling alene (n=286). Patienter, der var i den gruppe, der modtog TMZ + strålebehandling, fik konkomitant TMZ (75 mg/m²) én gang dagligt, begyndende den første strålebehandlingsdag indtil den sidste strålebehandlingsdag, i 42 dage (med højst 49 dage). Dette blev efterfulgt af monoterapi med TMZ (150 - 200 mg/m²) på dag 1 - 5 i hver 28-dags-serie i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik strålebehandling alene. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) forebyggende behandling var påkrævet under strålebehandling og konkomitant TMZ behandling.

TMZ blev givet som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med strålebehandling alene, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling.

Risiko forholdene (HR) for den totale overlevelse var 1,59 (95 % CI for HR=1,33 - 1,91) med en log-rank p < 0,0001 til fordel for TMZ-gruppen. Den estimerede sandsynlighed for at overleve 2 år eller mere (26 % vs. 10 %) er højere for gruppen med strålebehandling + TMZ. Supplement med konkomitant TMZ til strålebehandling, efterfulgt af TMZ monoterapi i behandlingen af patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (intent-to-treat population)

Resultaterne fra undersøgelsen var ikke konsistente i undergruppen af patienter med dårlig præstationsstatus (WHO PS=2, n=70), hvor total overlevelse og tid til progression var ens for de to grupper. Der syntes imidlertid ikke at forekomme nogen uacceptable risici i denne patientgruppe.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Data for klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på kliniske undersøgelser med oral TMZ. Den ene var en ikke-sammenlignende undersøgelse hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var en randomiseret aktiv-kontrolleret undersøgelse med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge undersøgelser var det primære grænsepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I den ikke-randomiserede

undersøgelse var PFS efter 6 måneder 19 %, median progressiv overlevelse var 2,1 måneder, og median samlet overlevelse 5,4 måneder. Den objektive responsrate (ORR) baseret på MRI scanninger var 8 %.

I den randomiserede aktive kontrollerede undersøgelse var 6 måneders PFS signifikant større for TMZ end for procarbazin (henholdsvis 21 % versus 8 % - chi-square $p = 0,008$) med median PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank $p = 0,33$). Den mediane overlevelse var 7,34 og 5,66 måneder for henholdsvis TMZ og procarbazin (log rank $p = 0,33$). Efter 6 måneder var andelen af overlevende patienter signifikant større i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med procarbazin-gruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter med tidligere kemoterapi, blev en forbedring registreret hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Data for tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom data for tiden til forværring af performance (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 points). Median-tiden til progression af disse endpoints varierede fra at være 0,7 til 2,1 måneder længere for TMZ end for procarbazin (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Tilbagevendende anaplastisk astrocytoma

I en multicenter, prospektiv fase II-undersøgelse, der vurderede sikkerhed og effekt af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var 6 måneders PFS 46 %. Den mediane PFS var 5,4 måneder. Median samlet overlevelse var 14,6 måneder. Responsrate, baseret på den centrale reviewers vurdering, var 35 % (13 CR og 43 PR) for intent-to-treat populationen (ITT) $n=162$. Stabil sygdom blev rapporteret hos 43 patienter. Den 6-måneders hændelses-frie overlevelse for ITT populationen var 44 % med en median event-fri overlevelse på 4,6 måneder, hvilket var i lighed med resultaterne for den progressionsfrie overlevelse. For populationen med vurderbar histologi var resultaterne for effekten tilsvarende. Opnåelse af radiologisk objektivt respons eller opretholdelse af progressionsfri status var kraftigt forbundet med opretholdt eller forbedret livskvalitet.

Pædiatrisk population

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 2-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev givet daglig i 5 dage hver 28. dag. Tolerancen over for TMZ er som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stof, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), et kendt mellemprodukt i purin- og nucleinsyrebiosyntesen, og til methylhydrazin, som menes at være det aktive alkylerende stof. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶ og N⁷ positionerne i guanin. I forhold til AUC af TMZ er eksponeringen til MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer som for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (gennemsnitstider mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage 0,8 %, hvilket tyder på fuldstændig absorption.

Fordeling

TMZ har en lav proteinbinding (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke at interagere med stærkt proteinbundne stoffer.

PET-undersøgelser hos mennesker samt prækliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blodhjernebarrieren og er til stede i CSF. CSF penetration blev bekræftet hos en patient; CSF-eksponering baseret på AUC for TMZ var cirka 30 % i forhold til plasma, hvilket er konsistent med data fra dyr.

Elimination

Plasmahalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 1,8 timer. Den vigtigste eliminationsvej for ^{14}C er renal udskillelse. Efter peroral administration genfindes cirka 5 % til 10 % af dosis uomdannet i urinen over 24 timer, og resten udskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) eller uidentificerede polære metabolitter.

Plasmakoncentrationen er dosisafhængig. Plasmaclearance, fordelingsvolumen og halveringstid er uafhængige af dosis.

Særlige patientgrupper

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasma-TMZ-clearance var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I en separat farmakokinetikundersøgelse var plasmafarmakokinetikprofilen hos patienter med let til moderat leverinsufficiens sammenlignelig med profilen for patienter med normal leverfunktion.

Børn havde en højere AUC end voksne patienter. Den maksimalt tolererede dosis (MTD) var 1.000 mg/m² pr. serie for både børn og voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Enkelt-serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) og 3- og 6-cycli toksicitetsundersøgelser blev udført på rotter og hunde. De primære målorganer for toksicitet omfattede knoglemarven, det lymforetikulære system, testes, mave-tarmkanalen og ved højere doser, der var dødelige hos 60 % til 100 % af de undersøgte rotter og hunde, forekom degeneration af retina. Størstedelen af toksiciteten viste tegn på at være reversibel med undtagelse af bivirkningerne på det mandlige reproduktionssystem og retina degenerationen. Da de pågældende doser for retina degenerationen imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen lignende effekt er set i kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkylere stof. TMZ er mere toksisk for rotter og hunde end for mennesker, og den kliniske dosis nærmer sig den mindste letale dosis hos rotter og hunde. Det dosisrelaterede fald i leukocyt- og trombocytantal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, omfattende brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, fandtes i en undersøgelse omfattende 6-cycli på rotter, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i undersøgelser på hunde. Rotter synes at være særligt følsomme over for de onkogene virkninger af TMZ med forekomst af de første tumorer inden for 3 måneder efter dosisstart. Denne latensperiode er meget kort selv for et alkylere stof.

Resultaterne af Ames/Salmonella og Human Perifer Blod Lymfocyt (HPBL) kromosomaberrationstest viste et positivt mutagenicitetsresultat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

5 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat,
gul jernoxid (E 172),
indigo carmin (E 132),

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,
sort jernoxid (E 172).

20 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat,
gul jernoxid (E 172).

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,
sort jernoxid (E 172).

100 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat,
rød jernoxid (E 172).

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,
sort jernoxid (E 172).

140 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat,
indigo carmin (E 132).

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,
sort jernoxid (E 172).

180 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat,
gul jernoxid (E 172),
rød jernoxid (E 172).

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,

sort jernoxid (E 172).

250 mg hårde kapsler

Kapselindhold:

lactose, vandfri,
silica kolloid, vandfri,
natriumstivelsesglycolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskal:

gelatine,
titandioxid (E 171),
natriumlaurilsulfat.

Tryk:

shellac,
propylenglycol (E 1520),
renset vand,
ammoniumhydroxid,
kaliumhydroxid,
sort jernoxid (E 172).

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brevene består af lineære lav-densitet polyethylen (inderste lag), aluminium og polyethylen terephthalat.

Hvert brev indeholder 1 hård kapsel og er pakket i en papkarton.

Kartonen indeholder 5 eller 20 hårde kapsler, som individuelt er forsegleet i breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kapslerne bør ikke åbnes. Hvis en kapsel ødelægges, skal hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinder bør området straks vaskes grundigt med sæbe og vand.

Patienter bør rådes til at opbevare kapslerne utilgængeligt og ude af syne for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

5 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg hårde kapsler

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. januar 1999.

Dato for seneste fornyelse: 17. december 2008.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg temozolomid.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning, 2,5 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 55,2 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temodal er indiceret til behandling af:

- voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multifforme konkomitant med strålebehandling og herefter som monoterapi-behandling.
- børn fra 3 år, unge og voksne med malignt gliom, såsom glioblastoma multifforme eller anaplastisk astrocytoma, der får recidiv eller progression efter standardbehandling.

4.2 Dosering og administration

Temodal bør kun ordineres af læger, der har erfaring med onkologisk behandling af hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan anvendes (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multifforme

Temodal anvendes konkomitant med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier af temozolomid (TMZ)-monoterapi (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy indgivet i 30 fraktioner). Det anbefales ikke at foretage dosisreduktioner, men udskydelse eller seponering af TMZ-indgift bør overvejes hver uge i henhold til hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier. Indgift af TMZ kan fortsættes under den konkomitante periode på 42 dage (i op til 49 dage), hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

- absolut antal neutrofile (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombocytal $\geq 100 \times 10^9/l$
- *Common Toxicity Criteria* (CTC, kriterium for gradering af bivirkninger) ikke-hæmatologisk toksicitet \leq Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning)

Under behandling bør en komplet blodundersøgelse foretages ugentlig. Indgift af TMZ bør afbrydes midlertidigt eller seponeres permanent under den konkomitante fase i henhold til de hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier som angivet i Tabel 1.

<i>Tabel 1. TMZ-doseringsafbrydelse eller seponering under konkomitant strålebehandling og TMZ</i>		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut antal neutrofile	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytaltal	≥ 10 og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

a: Behandling med konkomitant TMZ kan fortsættes, når alle de følgende betingelser er opfyldt: Absolut antal neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ikke-hæmatologisk toksicitet \leq Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning).

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af monoterapi-behandling. Dosis i serie 1 (monoterapi) er 150 mg/m^2 én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden behandling. Ved begyndelsen af serie 2 øges dosis til 200 mg/m^2 , hvis CTC ikke-hæmatologisk toksicitet for serie 1 er Grad ≤ 2 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning), absolut antal neutrofile (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltal er $\geq 100 \times 10^9/l$. Hvis dosen ikke blev forøget ved serie 2, bør stigning ikke ske i de følgende serier. Når dosis en gang er steget, bibeholdes den på 200 mg/m^2 per dag i de første 5 dage af hver følgende serie, undtagen hvis der forekommer toksicitet. Dosisreduktioner og seponeringer under monoterapi-fasen bør ske i henhold til Tabel 2 og 3.

Under behandlingen bør en komplet blodundersøgelse foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis af TMZ). Dosis bør reduceres eller indgiften seponeres i henhold til Tabel 3.

<i>Tabel 2. TMZ dosistrin for monoterapi-behandling</i>		
Dosistrin	TMZ dosis (mg/m ² /dag)	Bemærkninger
-1	100	Reduktion på grund af tidligere toksicitet
0	150	Dosis under serie 1
1	200	Dosis under serie 2-6 ved fravær af toksicitet

<i>Tabel 3. TMZ dosisreduktion eller seponering under monoterapi-behandling</i>		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosistrin ^a	Seponer TMZ
Absolut antal neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ dosistrin er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosistrin -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning) vender tilbage efter dosisreduktion.

Voksne og børn fra 3 år med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom:

En behandlingsserie består af 28 dage. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, indgives TMZ i en dosis på 200 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage efterfulgt af en 23-dages behandlingspause (i alt 28 dage). Til patienter, som tidligere er behandlet med kemoterapeutika, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt stigende i den anden serie til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved recidiverende eller progressivt malignt gliom. Erfaring hos disse børn er meget begrænset (se pkt. 4.4 og 5.1). TMZ's sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

TMZs farmakokinetik var sammenlignelig for patienter med normal leverfunktion og patienter med let til moderat leverinsufficiens. Der er ingen data for indgift af TMZ til patienter med svær leverinsufficiens (Child's Class C) eller med nedsat nyrefunktion. Baseret på TMZ's farmakokinetiske egenskaber er det usandsynligt, at dosisreduktion er påkrævet hos patienter med svær leverinsufficiens eller hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Forsigtighed bør imidlertid udvises, når TMZ gives til disse patienter.

Ældre patienter

På baggrund af en analyse af populationsfarmakokinetikken for patienter mellem 19-78 år er TMZ clearance ikke afhængig af alder. Ældre patienter (> 70 år) ser dog ud til at have øget risiko for udviklingen af neutropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Administration

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning, må **kun anvendes til intravenøs infusion**. Det **må ikke** indgives via andre administrationsveje såsom intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning og 0,9 % natriumchlorid injektion kan administreres i det samme iv sæt. Det er inkompatibelt med glucoseopløsninger.

Den passende dosis af TMZ bør indgives intravenøst ved brug af en pumpe over en periode på 90 min.

Som for andre lignende kemoterapeutiske lægemidler anbefales det at undgå udsivning. Bivirkninger relateret til det lokale injektionssted, som for det meste var milde og kortvarige, blev rapporterede hos patienter, der modtog Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning. Prækliniske studier viste ikke permanent vævsskade (se pkt. 4.8 og 5.3).

Temodal er også tilgængelig som en hård kapselformulering (oral anvendelse). Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning, givet som en intravenøs infusion over 90 min er bioækvivalent med den hårde kapselformulering (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for decarbazin (DTIC).

Svær myelosuppression (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Opportunistiske infektioner og reaktivering af infektioner

Der er set opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Meningoencephalitis herpetica

Efter markedsføring er der observeret tilfælde af meningoencephalitis herpetica (herunder dødsfald) hos patienter, der fik TMZ i kombination med radioterapi, herunder tilfælde af samtidig administration af steroider.

Pneumocystis jirovecii-lungebetændelse

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i en pilotundersøgelse af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regime (med højst 49 dage) uafhængigt af lymfocytal. Hvis der forekommer lymfopeni, skal de fortsætte den forebyggende behandling, indtil bedring af lymfopeni til grad ≤ 1 .

Der kan være en højere forekomst af PCP, når TMZ anvendes i et længere dosisregime. Uanset regime bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Der er set dødelig respirationsinsufficiens hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Der er blevet rapporteret om hepatitis forårsaget af hepatitis B-virus (HBV)-reaktivering, som i nogle tilfælde medførte døden. Eksperter i leversygdomme skal konsulteres før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (inklusive patienter med aktiv sygdom). Under behandlingen skal patienterne monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om leverskade, herunder letalt leversvigt, hos patienter, der er blevet behandlet med TMZ (se pkt. 4.8). Der bør foretages baseline-leverfunktionsprøver før initiering af behandling. Hvis disse er unormale, bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet før initiering af temozolid-behandling herunder risikoen for letalt leversvigt. Hos patienter, der behandles med en 42-dages cyklus, bør leverfunktionsprøverne gentages midtvejs i denne cyklus. Hos patienter med signifikant unormal leverfunktion bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet ved fortsat behandling. Levertoksicitet kan forekomme flere uger eller mere efter sidste behandling med temozolomid.

Malignitet

I meget sjældne tilfælde har der også været observeret myelodysplastisk syndrom og sekundær malignitet, inklusive myeloid leukæmi (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling

Kvalme og opkastning er meget almindeligt i forbindelse med TMZ. Antiemetisk behandling kan anvendes før eller efter indgiften af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis af den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapi fasen.

Voksne patienter med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Patienter, der har haft alvorlige (grad 3 eller 4) opkastninger i tidligere behandlingsserier, kan have behov for antiemetisk behandling.

Laboratorieprøver

Patienter, der er blevet behandlet med TMZ, kan opleve myelosuppression, inklusive vedvarende pancytopeni, hvilket kan resultere i aplastisk anæmi, som i visse tilfælde har haft dødeligt udfald. I nogle tilfælde vanskeliggøres vurderingen af samtidig eksponering for samtidig brug af lægemidler, der er associeret med aplastisk anæmi, herunder carbamazepin, phenytoin, og sulfamethoxazole/trimethoprim. Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldte: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$. En fuldstændig blodtælling skal foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis) eller inden for 48 timer herefter, og ugentligt indtil ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocytaltallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et dosisniveau (se pkt. 4.2). Dosisniveauerne omfatter 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den lavest anbefalede dosis er 100 mg/m^2 .

Pædiatrisk population

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af TMZ til børn under 3 år. Erfaring med ældre børn og unge er meget begrænset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ældre patienter (> 70 år)

Ældre patienter synes at have større risiko for at udvikle neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre patienter. Derfor bør der udvises speciel omhu, når TMZ gives til ældre patienter.

Kvindelige patienter

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandling med TMZ, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Mandlige patienter

Mænd, der behandles med TMZ, frarådes at gøre nogen gravid i mindst 3 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling (se pkt. 4.6).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 55,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,8% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Patienter på en natriumkontrolleret diæt bør tage hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I et separat fase I-studie resulterede indtagelse af TMZ sammen med ranitidin ikke i ændringer i absorptionsgraden af temozolomid eller eksponeringen over for dets aktive metabolit monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC).

På basis af en analyse af populationsfarmakokinetik i fase II-undersøgelser, ændrede samtidig anvendelse af dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, H₂-receptor-antagonister eller phenobarbital ikke udskillelsen af TMZ. Samtidig indtagelse af valproat var forbundet med et lille, men statistisk signifikant fald i TMZ-clearance.

Ingen undersøgelser er udført for at bestemme TMZ's effekt på metabolisering eller elimination af andre lægemidler. Da TMZ imidlertid ikke metaboliseres i leveren samt udviser lav proteinbinding, er det usandsynligt, at det vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Anvendelse af TMZ i kombination med andre myelosuppresserende lægemidler kan øge risikoen for myelosuppression.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse til gravide. I prækliniske undersøgelser udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temodal bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om TMZ udskilles i human mælk; amning bør derfor afbrydes, under behandling med TMZ.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandling med TMZ, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Mandlig fertilitet

TMZ kan have genotoksiske virkninger. Mænd, der behandles med TMZ skal derfor anvende sikre kontrceptive metoder og frarådes at gøre nogen gravid i mindst 3 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet efter behandling med TMZ.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grund af træthed og søvnighed påvirker TMZ i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Erfaringer fra kliniske undersøgelser med hårde kapsler

Hos patienter behandlet med TMZ i kliniske studier var de hyppigste bivirkninger: kvalme, opkastning, obstipation, anoreksi, hovedpine, træthed, kramper og udslæt. De fleste hæmatologiske bivirkninger blev rapporteret som værende almindelige; hyppighed af grad 3-4 laboratoriefund er angivet efter tabel 4.

Hos patienter med tilbagevendende eller progressivt gliom var kvalme (43 %) og opkastning (36 %) oftest grad 1 eller 2, (0-5 opkastningsepisoder inden for 24 timer) og ophørte enten af sig selv eller kunne let kontrolleres med kvalmestillende standardbehandling. Hyppigheden af alvorlig kvalme og opkastning var 4 %.

Bivirkningstabel

Bivirkninger, som er set i kliniske studier og rapporteret i forbindelse med brug efter markedsføring, er anført i tabel 4. Disse bivirkninger er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid</i>	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig:	Infektioner, herpes zoster, faryngitis ^a , oral candidiasis
Ikke almindelig:	Opportunistiske infektioner (inklusive PCP), sepsis [†] , meningoencephalitis herpetica [†] , CMV-infektion, reaktivering af CMV, hepatitis B-virus [†] , herpes simplex, reaktivering af infektion, sårinfektion, gastroenteritis ^b
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer	
Ikke almindelig:	Myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligne lidelser, inklusive myeloid leukæmi
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anæmi
Ikke almindelig:	Længerevarende pancytopeni, aplastisk anæmi [†] , pancytopeni, petekkier
Immunsystemet	
Almindelig:	Allergisk reaktion
Ikke almindelig:	Anafylaksi
Det endokrine system	
Almindelig:	Cushingoide symptomer ^c
Ikke almindelig:	Diabetes insipidus
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi
Ikke almindelig:	Hypokalæmi, forhøjet alkalisk fosfatase
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig:	Agitation, amnesi, depression, angst, forvirring, insomni
Ikke almindelig:	Ændret opførsel, emotionel labilitet, hallucination, apati
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hovedpine
Almindelig:	Ataksi, nedsat balanceevne, nedsat kognitiv funktionsevne, nedsat koncentrationsevne, bevidsthedssvækkelse, svimmelhed, hypoæstesi, nedsat hukommelse, neurologisk lidelse, neuropati ^d , paræstesi, søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor
Ikke almindelig:	Status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal lidelse, parosmi, unormal gang, hyperæstesi, føleforstyrrelse, abnorm koordinationsevne

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid

Øjne	
Almindelig:	Hemianopsi, sløret syn, synslidelse ^e , synsfeltdefekt, dobbeltsyn, øjensmerte
Ikke almindelig:	Nedsat synsskarphed, tørre øjne
Øre og labrynt	
Almindelig:	Døvhed ^f , vertigo, tinnitus, ørepine ^g
Ikke almindelig:	Nedsat hørelse, lydoverfølsomhed, mellemørebetændelse
Hjerte	
Ikke almindelig:	Hjertebanken
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Blødning, lungeemboli, dyb venøs trombose, hypertension
Ikke almindelig:	Hjerneblødning, rødmen, hestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens [†] , interstitiel pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, næsetæthed
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, obstipation, kvalme, opkastning
Almindelig:	Stomatitis, abdominalsmerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Ikke almindelig:	Adominal distension, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, hæmoroider, mundtørhed
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Leversvigt [†] , leverskade, hepatitis, kolestase, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Udslæt, alopeci
Almindelig:	Erytem, tør hud, pruritus
Ikke almindelig:	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudeksfoliering, lysoverfølsomhedsreaktion, urticaria, eksantem, dermatitis, øget svedtendens, unormal pigmentering
Ikke kendt:	Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerte, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerte, impotens

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Feber, influenzalignende symptomer, asteni, alment ubehag, smerter, ødem, perifert ødem ⁱ
Ikke almindelig:	Forværret tilstand, rigor, ansigtsødem, misfarvet tunge, tørst, tandlidelse
Undersøgelser	
Almindelig:	Forhøjede leverenzzymer ^j , vægttab, vægtøgning
Ikke almindelig:	Forhøjet gamma-glutamyltransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig:	Stråleskader ^k

^a Inkluderer faryngitis, faryngitis i næsesvælget, streptokok faryngitis

^b Inkluderer gastroenteritis, viral gastroenteritis

^c Inkluderer Cushingoide symptomer, Cushings syndrom

^d Inkluderer neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati

^e Inkluderer synsnedsettelse, øjensygdom

^f Inkluderer døvhed, bilateral døvhed, neurosensorisk døvhed, unilateral døvhed

^g Inkluderer øresmerter, ubehag i øret

^h Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hævelse

^j Inkluderer forhøjet leverfunktionstest, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzzymer

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, inklusive TMZ, blev observeret. Når unormale laboratorieværdier og bivirkninger blev slået sammen på tværs af konkordante og monoterapi behandlingsfaser, blev Grad 3- eller Grad 4-neutrofilabnormaliteter inklusive neutropeni-bivirkninger set hos 8 % af patienterne. Grad 3- eller Grad 4-trombocytopeni, inklusive trombocytopeni-bivirkninger blev set hos 14 % af patienterne, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Grad 3- eller 4-trombocytopeni og neutropeni forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af patienterne behandlet for malignt gliom. Dette medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % and 4 % af patienter med gliom. Myelosuppression var forudsigelig (sædvanligvis inden for de første få serier med nadir mellem dag 21 og dag 28), og bedring indtraf hurtigt, sædvanligvis inden for 1-2 uger. Der sås ingen tegn på kumulativ myelosuppression. Tilstedeværelsen af trombocytopeni kan øge risiko for blødning, og tilstedeværelsen af neutropeni eller leukopeni kan øge risiko for infektion.

Køn

I et observationsmateriale fra farmakokinetisk analyse af kliniske undersøgelser var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrophiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni (ANC < 0,5 x 10⁹/l), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni (< 20 x 10⁹/l), 9 % vs. 3 %, hos kvinder vs. mænd i det første terapiforløb. I et gentaget glioma datasæt med 400 forsøgspersoner forekom Grad 4-neutropeni hos 8 % af de kvindelige vs. 4 % af de mandlige

forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 8 % af de kvindelige vs. 3 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb. I en undersøgelse med 288 forsøgspersoner med nyligt diagnosticeret multiform glioblastom forekom Grad 4-neutropeni hos 3 % af de kvindelige vs. 0 % af de mandlige forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 1 % af de kvindelige vs. 0 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb.

Pædiatrisk population

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 3-18 år) med recidiverende hjernestamme gliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om data er begrænsede, forventes tolerancen hos børn at være den samme som hos voksne. TMZ's sikkerhed hos børn under 3 år er ikke klarlagt.

Erfaringer fra kliniske undersøgelser med IV

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning, leverer TMZ doser samt udsættelse for både TMZ og den aktive metabolit MTIC ækvivalent med den tilsvarende Temodal hårde kapsel (se pkt. 5.2). De bivirkninger, der blev rapporterede under de to studier med den intravenøse formulering (n=35) men ikke i studier med de hårde kapsler, var reaktioner i forbindelse med infusionsstedet: smerte, irritation, pruritus, varme, hævelse og erythema såvel som hæmatom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² (total dosis pr serie over 5 dage) er blevet vurderet klinisk hos patienter. Den dosisbegrænsende toksicitet var hæmatologisk og blev rapporteret med en hvilken som helst dosis, men forventes at være alvorligere ved højere doser. Én patient har taget en overdosis på 10.000 mg (total dosis i en enkelt serie over 5 dage) og de rapporterede bivirkninger var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvigt og dødsfald. Der er rapporter på patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end behandlingen på 5 dage (op til 64 dage) med rapporterede bivirkninger, som inkluderede knoglemarvssuppression med eller uden infektion, i nogle tilfælde alvorlige og langvarige og resulterende i dødsfald. I tilfælde af en overdosis, er hæmatologisk vurdering nødvendig. Understøttende forholdsregler bør gives efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler - Andre alkylerende midler, ATC-kode: L01A X03.

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTICs cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O⁶-positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N⁷-positionen. Cytotoxiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyl-adduktet.

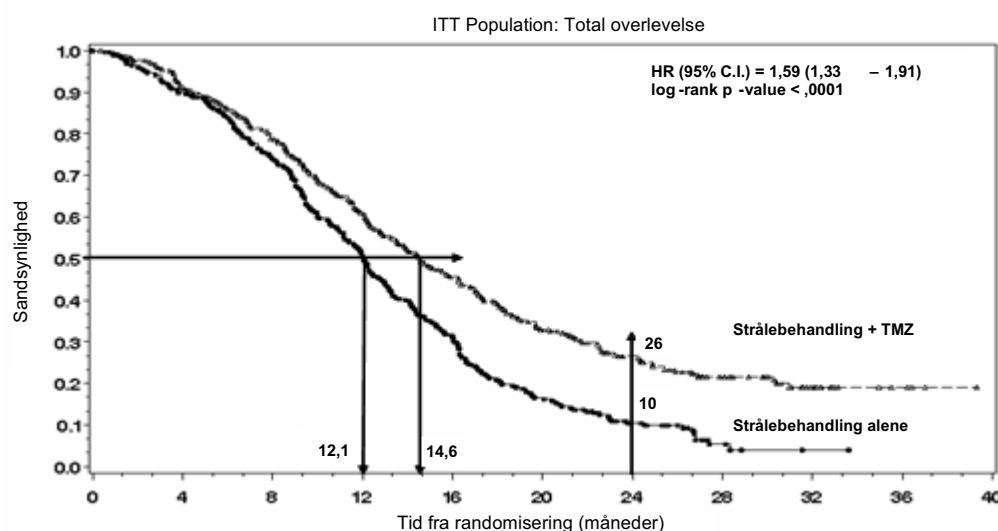
Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Et samlet antal patienter på 573 blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller strålebehandling alene (n=286). Patienter, der var i den gruppe, der modtog TMZ + strålebehandling, fik konkositant TMZ (75 mg/m²) én gang dagligt, begyndende den første strålebehandlingsdag indtil den sidste strålebehandlingsdag, i 42 dage (med højst 49 dage). Dette blev efterfulgt af monoterapi med TMZ (150 - 200 mg/m²) på dag 1 - 5 i hver 28-dags serie i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik strålebehandling alene. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) forebyggende behandling var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

TMZ blev givet som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med strålebehandling alene, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling.

Risiko forholdene (HR) for den totale overlevelse var 1,59 (95 % CI for HR=1,33 - 1,91) med en log-rank p < 0,0001 til fordel for TMZ-gruppen. Den estimerede sandsynlighed for at overleve 2 år eller mere (26 % vs. 10 %) er højere for gruppen med strålebehandling + TMZ. Supplement med konkositant TMZ til strålebehandling, efterfulgt af TMZ monoterapi i behandlingen af patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (ITT population)

Resultaterne fra undersøgelsen var ikke konsistente i undergruppen af patienter med dårlig præstations status (WHO PS=2, n=70), hvor total overlevelse og tid til progression var ens for de to grupper. Der syntes imidlertid ikke at forekomme nogen uacceptable risici i denne patientgruppe.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Data for klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske undersøgelser med oral TMZ. Den ene var en ikke-sammenlignende undersøgelse hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var en randomiseret aktiv-kontrolleret undersøgelse med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge undersøgelser var det primære grænsepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I den ikke-randomiserede undersøgelse var PFS efter 6 måneder 19 %, median progressiv overlevelse var 2,1 måneder, og median samlet overlevelse 5,4 måneder. Den objektive responsrate (ORR) baseret på MRI scanninger var 8 %.

I den randomiserede aktive kontrollerede undersøgelse var 6 måneders PFS signifikant større for TMZ end for procarbazin (henholdsvis 21 % versus 8 % - chi-square $p = 0,008$) med median PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank $p = 0,33$). Den mediane overlevelse var 7,34 og 5,66 måneder for henholdsvis TMZ og procarbazin (log rank $p = 0,33$). Efter 6 måneder var andelen af overlevende patienter signifikant større i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med procarbazin-gruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter med tidligere kemoterapi, blev en forbedring registreret hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Data for tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom data for tiden til forværring af performance (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 points). Median-tiden til progression af disse endpoints varierede fra at være 0,7 til 2,1 måneder længere for TMZ end for procarbazin (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Tilbagevendende anaplastisk astrocytoma

I en multicenter, prospektiv fase II-undersøgelse, der vurderede sikkerhed og effekt af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var 6 måneders PFS 46 %. Den mediane PFS var 5,4 måneder. Median samlet overlevelse var 14,6 måneder. Responsrate, baseret på den centrale reviewers vurdering, var 35 % (13 CR og 43 PR) for intent-to-treat populationen (ITT) $n=162$. Stabil sygdom blev rapporteret hos 43 patienter. Den 6-måneders hændelses-frie overlevelse for ITT populationen var 44 % med en median event-fri overlevelse på 4,6 måneder, hvilket var i lighed med resultaterne for den progressionsfri overlevelse. For populationen med vurderbar histologi var resultaterne for effekten tilsvarende. Opnåelse af radiologisk objektivt respons eller opretholdelse af progressionsfri status var kraftigt forbundet med opretholdt eller forbedret livskvalitet.

Pædiatrisk population

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 2-18 år) med tilbagevendende hjernestamme gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev givet daglig i 5 dage hver 28. dag. Tolerancen overfor TMZ er som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stof, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), et kendt mellemprodukt i purin- og nucleinsyrebiosyntesen, og til methylhydrazin, som menes at være det aktive alkylerende stof. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶ og N⁷ positionerne i guanin. I forhold til AUC af TMZ er eksponeringen til MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer som for TMZ.

I et åbent-label, two-way crossover bioækvivalensstudie af farmakokinetikken for oral og intravenøs TMZ hos patienter med primært CNS maligniteter, blev Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning, indgivet over 90 min fundet til at være bioækvivalent mht. C_{max} og AUC for TMZ og MTIC sammenlignet med Temodal hårde kapsler efterfulgt af en indgift på 150 mg/m². Gennemsnits C_{max} -værdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 7,4 µg/ml og 320 ng/ml efter 90 min intravenøs infusion. Gennemsnits AUC-værdier ($0 \rightarrow \infty$) for TMZ og MTIC var henholdsvis 25 µg•h/ml og 1.004 ng•h/ml.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (gennemsnitstider mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage 0,8 %, hvilket tyder på fuldstændig absorption.

Fordeling

TMZ har en lav proteinbinding (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke at interagere med stærkt proteinbundne stoffer.

PET-undersøgelser hos mennesker samt prækliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blodhjernebarrieren og er til stede i CSF. CSF penetration blev bekræftet hos en patient; CSF-eksponering baseret på AUC for TMZ var cirka 30 % i forhold til plasma, hvilket er konsistent med data fra dyr.

Elimination

Plasmahalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 1,8 timer. Den vigtigste eliminationsvej for ^{14}C er renal udskillelse. Efter peroral administration genfindes cirka 5 % til 10 % af dosis uomdannet i urinen over 24 timer, og resten udskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) eller uidentificerede polære metabolitter.

Plasmakoncentrationen er dosisafhængig. Plasmaclearance, fordelingsvolumen og halveringstid er uafhængige af dosis.

Særlige patientgrupper

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasma TMZ-clearance var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I en separat farmakokinetikundersøgelse var plasmafarmakokinetikprofilen hos patienter med let til moderat leverinsufficiens sammenlignelig med profilen for patienter med normal leverfunktion.

Børn havde en højere AUC end voksne patienter. Den maksimalt tolererede dosis (MTD) var 1.000 mg/m² pr serie for både børn og voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Enkelt-serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) og 3- og 6-cycli toksicitetsundersøgelser blev udført på rotter og hunde. De primære målorganer for toksicitet omfattede knoglemarven, det lymfocytulære system, testes, mave-tarmkanalen og ved højere doser, der var dødelige hos 60 % til 100 % af de undersøgte rotter og hunde, forekom degeneration af retina. Størstedelen af toksiciteten viste tegn på at være reversibel med undtagelse af bivirkningerne på det mandlige reproduktionssystem og retina degenerationen. Da de pågældende doser for retina degenerationen imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen lignende effekt er set i kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betraget som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkylende stof. TMZ er mere toksisk for rotter og hunde end for mennesker, og den kliniske dosis nærmer sig den mindste letale dosis hos rotter og hunde. Det dosisrelaterede fald i leukocyt- og trombocytantal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, omfattende brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, fandtes i en undersøgelse omfattende 6-cycli på rotter, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i undersøgelser på hunde. Rotter synes at være særligt følsomme over for de onkogene virkninger af TMZ med forekomst af de første tumorer inden for 3 måneder efter dosisstart. Denne latensperiode er meget kort selv for et alkylende stof.

Resultaterne af Ames/Salmonella og Human Perifer Blod Lymfocyt (HPBL) kromosomaberrationstest viste et positivt mutagenicitetsresultat.

Den intravenøse formulering gav lokal irritation på injektionsstedet hos både kaniner og rotter. Irritationen var forbigående og ikke associeret med varig vævsskade.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Threonin
Polysorbat 80
Natriumcitrat (til pH justering)
Saltsyre, koncentreret (til pH justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 4 år

Rekonstitueret opløsning:

Efter rekonstitution er den kemiske og fysiske stabilitet ved anvendelse demonstreret i 14 timer ved 25 °C, inklusive infusionstiden.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden og forholdene før anvendelsen, som normalt ikke bør overstige 24 timer ved 2-8 °C; med mindre rekonstitutionen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (type I glas) forsejlet med bromobutyl gummiprop og aluminium oversegl med ferskenfarvet flipp-off hætte. Hvert hætteglas indeholder 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml leveres som pakker af 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal udvises forsigtighed ved håndteringen af Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning. Det er påkrævet at anvende handsker og aseptiske teknikker. Hvis Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinder bør området straks vaskes omhyggeligt med sæbe og vand.

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 41 ml sterilt vand til injektionsvæsker. Den færdige opløsning indeholder 2,5 mg/ml TMZ. Hætteglasset bør hvirvles forsigtigt og må ikke rystes. Opløsningen bør inspiceres og hætteglas med synlige partikler bør ikke anvendes.

Et volumen på op til 40 ml rekonstitueret opløsning bør udtrækkes i henhold til den totale udskrevne dosis og overføres til en tom 250 ml infusionspose (PVC eller polyolefin). Slangen fra pumpen bør sættes fast på posen, renses og herefter lukkes. Temodal 2,5 mg/ml skal **kun** indgives som intravenøs infusion over en periode på 90 min.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning og 0,9% natriumchlorid injektion kan administreres i det samme iv sæt. Det er inkompatibelt med glucoseopløsninger.

Da der ikke foreligger yderligere oplysninger, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater eller infunderes samtidigt gennem samme iv sæt.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. januar 1999.

Dato for seneste fornyelse: 17. december 2008.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 5 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 5 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/024 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/025 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temodal 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 20 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 20 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddelleller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/013 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/014 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temodal 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 100 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 100 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/015 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/016 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temodal 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 140 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 140 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/017 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/018 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temodal 140 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 180 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 180 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVDENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/019 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/020 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temodal 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON INDEHOLDENDE 5 ELLER 20 TEMODAL 250 mg HÅRDE KAPSLER I INDIVIDUELT FORSEGLEDE BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 250 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler i breve
20 hårde kapsler i breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Skal sluges hele. Hvis en kapsel er beskadiget, må indholdet ikke komme i kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/021 (5 hårde kapsler)
EU/1/98/096/022 (20 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temodal 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 5 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 5 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 20 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 20 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 100 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 100 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 140 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 140 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 180 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 180 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV INDEHOLDENDE 1 TEMODAL 250 mg HÅRD KAPSEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temodal 250 mg kapsler
temozolomide
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 kapsel

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg temozolomid.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning, 2,5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol (E421), threonin, polysorbat 80, natriumcitrat og koncentreret saltsyre til pH
justering.
Se indlægssedlen for mere information omkring natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas 100 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk
Undgå kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Efter rekonstitution skal infusionsvæsken anvendes inden for 14 timer ved 25°C inklusive infusionstiden.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/023

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg temozolomid.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning, 2,5 mg.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), threonin, polysorbat 80, natriumcitrat og koncentreret saltsyre.
Se indlægssedlen for mere information omkring natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
100 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Kun engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk
Undgå kontakt med hud, øjne og næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Efter rekonstitution, anvend opløsningen inden for 14 timer ved 25°C inklusive infusionstiden.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/096/023

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Temodal 5 mg hårde kapsler
Temodal 20 mg hårde kapsler
Temodal 100 mg hårde kapsler
Temodal 140 mg hårde kapsler
Temodal 180 mg hårde kapsler
Temodal 250 mg hårde kapsler
temozolomid (temozolomide)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Temodal til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Temodal
3. Sådan skal De tage Temodal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Temodal indeholder en medicin, som kaldes temozolomid. Denne medicin er et middel mod kræftsvulster.

Temodal anvendes til behandling af specifikke former for hjernesvulster:

- hos voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme. Temodal bruges først sammen med strålebehandling (konkomitant fase af behandlingen) og efterfølgende alene (monoterapibehandling).
- hos børn i alderen 3 år og ældre og voksne patienter med malignt (ondartet) gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytoma. Temodal bruges til behandling af disse svulster, hvis der er tegn på, at de vender tilbage eller bliver værre efter standardbehandling.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Temodal

Tag ikke Temodal

- hvis De er allergisk over for temozolomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Temodal (angivet i punkt 6).
- hvis De har haft en allergisk reaktion over for dacarbazin (en medicin mod kræft, som også kaldes DTIC). Tegn på allergisk reaktion inkluderer: kløende fornemmelse, åndenød eller hvæsende åndedræt, hævelser i ansigtet, læber, tunge eller svælg.
- hvis antallet af visse former for blodceller er svært nedsat (myelosuppression), såsom antallet af de hvide blodlegemer og antallet af blodplader. Disse blodceller er vigtige i bekæmpelse af infektioner og for korrekt styrkning af blodet. Deres læge vil tjekke Deres blod for at sikre, at De har nok af disse celler, før behandlingen påbegyndes.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De tager Temodal,

- da De skal opserveres tæt for udviklingen af en alvorlig form for lungebetændelse kaldet *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP). Er De nydiagnostiseret patient (glioblastoma multiform) får De muligvis Temodal i 42 dage i kombination med strålebehandling. I dette tilfælde vil Deres læge også udskrive medicin, der kan hjælpe med at forebygge denne form for lungebetændelse (PCP).
- hvis De nogensinde har haft eller ved at De kan have hepatitis B infektion. Dette skyldes, at Temodal kan forårsage at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i nogle tilfælde. Deres læge vil tjekke Dem for tegn på denne infektion, før behandlingen startes.
- hvis De har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer og blodplader eller problemer med blodets størkning før behandling eller udvikler dem under behandling. Deres læge kan i disse tilfælde være nødsaget til at mindske dosis af Deres medicin, afbryde, stoppe eller ændre Deres behandling. De kan også have behov for en anden behandling. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med Temodal. De vil regelmæssigt få undersøgt Deres blod under behandlingen for at følge Temodals bivirkninger på Deres blodceller.
- da De kan have en lille risiko for andre ændringer i blodcellerne, inklusive leukæmi.
- hvis De har kvalme og/eller kaster op, hvilket er meget almindelige bivirkninger ved Temodal (se pkt. 4) kan Deres læge udskrive medicin (kvalmestillende) for at hjælpe med at forhindre opkastning. Hvis De ofte kaster op før eller under behandlingen, så spørg Deres læge om, hvornår De helst skal tage Temodal, indtil opkastningerne er under kontrol. Hvis De kaster op efter at have indtaget Deres dosis, skal De ikke tage en anden dosis samme dag.
- hvis De udvikler feber eller infektionssymptomer, skal De straks kontakte Deres læge.
- hvis De er ældre end 70 år, kan De være mere modtagelig over for infektioner eller have øget tendens til at få blå mærker og bløde.
- hvis De har problemer med leveren eller nyrerne, skal Deres Temodal dosis muligvis justeres.

Børn og unge

Anvend ikke dette lægemiddel til børn under 3 år, da der ikke er foretaget studier. Der foreligger begrænset information om børn over 3 år, der har fået Temodal.

Brug af anden medicin sammen med Temodal

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel. Det skyldes, at De ikke må tage Temodal under graviditet, medmindre det er klart angivet af Deres læge.

Kvindelige patienter, som kan blive gravide, skal anvende sikre præventionsmidler, mens de er i behandling med Temodal, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

De skal stoppe med at amme, mens De behandles med Temodal.

Frugtbarhed hos mænd

Temodal giver muligvis permanent ufrugtbarhed. Mænd skal anvende sikker prævention og ikke gøre nogen kvinde gravid i mindst 3 måneder efter afsluttet behandling. Det anbefales at søge råd med hensyn til nedfrysning af sædvæske før behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når De tager Temodal, kan De føle Dem træt eller søvrig. I så fald, må De ikke køre bil/motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker Dem (se pkt. 4).

Temodal indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (en form for sukker). Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerstoffer, skal De kontakte Deres læge, før De tager dette lægemiddel.

Temodal indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Temodal

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis og varighed af behandlingen

Deres læge vil fastsætte den rigtige dosis Temodal for Dem. Den er baseret på Deres størrelse (højde og vægt), og om De har en tilbagevendende svulst, og hvorvidt De tidligere har fået kemoterapi. De vil eventuelt få ordineret anden medicin (kvalmestillende), der skal tages før og/eller efter, De har taget Temodal, for at undgå eller regulere kvalme og opkastning.

Patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiform:

Hvis De er nydiagnosticeret patient vil behandlingen ske i to faser:

- behandling sammen med strålebehandling (konkomitant-fasen) først
- efterfulgt af behandling kun med Temodal (monoterapi-fasen)

Under konkomitant-fasen vil Deres læge starte behandlingen med en dosis Temodal på 75 mg/m² (sædvanlig dosis). De vil tage denne dosis hver dag i 42 dage (op til 49 dage) i kombination med strålebehandling. Temodal-dosen kan udskydes eller afbrydes afhængig af Deres blodtal og hvordan De tåler Deres medicin under den konkomitante fase.

Når strålebehandlingen er færdig, skal De afbryde behandlingen i 4 uger. Dette vil give Deres krop en chance for at komme sig.

Derefter vil De påbegynde monoterapi-fasen.

Under monoterapi-fasen vil dosis og måden, De tager Temodal på være anderledes. Deres læge vil fastsætte Deres eksakte dosis. Der kan være op til 6 behandlingsperioder (cykler). Hver kan vare op til 28 dage. De vil tage Deres nye dosis én gang dagligt i de første 5 dage ("doseringsdage") i hver cyklus. Den første dosis vil være på 150 mg/m². Derefter vil De have 23 dage uden Temodal. Dette giver i alt en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. De vil igen tage Temodal én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temodal. Temodal dosen kan blive justeret, udskudt eller afbrudt afhængig af Deres blodtal, og hvordan De tåler Deres medicin under hver behandlingscyklus.

Patienter med tilbagevendende eller forværrede svulster (malignt gliom såsom glioblastoma multiform eller anaplastisk astrocytoma) som kun tager Temodal:

En behandlingscyklus med Temodal varer 28 dage.

De vil tage Temodal alene én gang dagligt i de første 5 dage. Denne daglige dosis afhænger af, om De tidligere har modtaget kemoterapi.

Hvis De ikke tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil Deres første dosis af Temodal være på 200 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage. Hvis De tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil Deres første dosis af Temodal være på 150 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage. Derefter vil De have 23 dage uden Temodal. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. De vil igen modtage Temodal én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temodal.

Før hver ny behandlingscyklus vil Deres blod blive undersøgt for, om Temodal-dosen skal justeres. Afhængig af resultaterne af undersøgelsen af Deres blod vil Deres læge justere dosen til næste cyklus.

Sådan tages Temodal

Tag Deres ordinerede dosis af Temodal hver dag, helst på samme tidspunkt hver dag.

Tag kapslerne på tom mave; for eksempel mindst en time før De spiser morgenmad. Slug kapslen (kapslerne) hele sammen med et glas vand. Lad være med at åbne, knuse eller tygge kapslerne. Hvis en kapsel bliver ødelagt, skal De undgå, at pulveret kommer i kontakt med hud, øjne og næse. Hvis De ved et uheld får noget på huden, i øjnene eller næsen, skal området skylles med vand.

Afhængigt af den ordinerede dosis kan det blive nødvendigt at tage mere end én kapsel ad gangen - nogle gange vil det også være nødvendigt at tage kapsler af forskellig styrke (indhold af aktivt stof i mg). Farven af kapslen er forskellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Kapslens farve
Temodal 5 mg hårde kapsler	grøn
Temodal 20 mg hårde kapsler	gul
Temodal 100 mg hårde kapsler	pink
Temodal 140 mg hårde kapsler	blå
Temodal 180 mg hårde kapsler	orange
Temodal 250 mg hårde kapsler	hvid

De skal være sikker på, at De præcis forstår og kan huske følgende:

- Hvor mange kapsler De skal tage hver doseringsdag. Bed Deres læge eller apotek om at skrive det ned (inklusive farve).
- Hvilke dage, der er Deres doseringsdage.

Gennemgå doseringen med Deres læge hver gang De starter på en ny cyklus, da det kan være forskelligt fra den sidste cyklus.

Tag altid Temodal nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Det kan have alvorlige konsekvenser for helbredet, hvis der sker fejl i måden, hvorpå De tager denne medicin.

Hvis De har taget for meget Temodal

Hvis De ved en fejl tager flere Temodal-kapsler end foreskrevet, skal De straks kontakte Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis De har glemt at tage Temodal

Tag den glemte dosis så snart som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal De kontakte Deres læge straks. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, medmindre Deres læge beder Dem gøre dette.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt øjeblikkeligt Deres læge, hvis De oplever noget af følgende:

- en kraftig allergisk (overfølsomheds) reaktion (kløende udslæt, hvæsende vejrtrækning eller anden form for åndedrætsbesvær),
- ukontrolleret blødning,

- anfald (kramper),
- feber,
- kulderystelser,
- kraftig hovedpine, som ikke går væk.

Behandling med Temodal kan give et fald i antallet af visse typer blodceller. Det kan betyde, at De lettere får blå mærker eller blødning, at De får anæmi (blodmangel), feber og nedsat modstandskraft over for infektioner. Dette fald i antallet af blodceller er oftest forbigående, men i nogle tilfælde kan det være længerevarende og medføre en meget alvorlig form for anæmi (aplastisk anæmi). Deres læge vil regelmæssigt undersøge Deres blod for eventuelle ændringer, og vil afgøre, om det er nødvendigt med specifik behandling. I visse tilfælde vil Deres Temodal dosis nedsættes, eller Deres behandling vil blive stoppet.

Andre indberettede bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- appetitløshed, talebesvær, hovedpine
- opkastning, kvalme, diarré, forstoppelse
- udslæt, hårtab
- træthed.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektioner, infektioner i munden
- nedsat antal blodlegemer (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni)
- allergisk reaktion
- forhøjet blodsukker
- forringet hukommelse, depression, angst, forvirring, manglende evne til at falde i søvn eller sove igennem
- forringet koordinationsevne og balanceevne
- koncentrationsbesvær, ændring i mental tilstand eller årvågenhed, glemsomhed
- svimmelhed, forringet sansning, prikkende og stikkende fornemmelse, rysten, ændring i smagsopfattelse
- delvist synstab, unormalt syn, dobbeltsyn, smertefulde øjne
- døvhed, ringen for ørerne, ørepine
- blodprop i lungerne eller benene, højt blodtryk
- lungebetændelse, kortåndethed, bronkitis, hoste, bihulebetændelse
- mave- eller underlivssmerter, urolig mave/halsbrand, synkebesvær
- tør hud, kløe
- muskelskader, muskelsvaghed, muskelsmerter
- ledsmerter, rygsmerter
- hyppig vandladning, svært ved at holde på vandet
- feber, influenzalignende symptomer, smerter, utilpashed, forkølelse eller influenza
- væskeophobning, hævede ben
- forhøjede leverenzymmer
- vægttab, vægtøgning
- stråleskader.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- hjerneinfektioner (meningoencephalitis herpetica), herunder tilfælde med dødelig udgang
- sårinfektioner
- nye eller tilbagevendende cytomegalovirusinfektioner
- tilbagevendende hepatitis B-virus infektioner
- sekundær kræftform, inklusive leukæmi

- reduceret antal blodlegemer (pancytopeni, anæmi, leukopeni)
- røde pletter under huden
- diabetes insipidus (symptomer inkluderer øget vandladning og tørst), lavt kaliumindhold i blodet
- humørsvingninger, hallucinationer
- delvis lammelse, ændring af lugtesansen
- forringet hørelse, mellemørebetændelse
- hjertebanken, hedeure
- oppustet mave, besvær med at kontrollere afføringen, hæmoroider, mundtørhed
- hepatitis (leverbetændelse) og leverskade (herunder dødeligt leversvigt), kolestase, forhøjet bilirubin
- blærer på kroppen eller i munden, skællende hud, hududslæt, smertefuld rødmen af huden, alvorlig udslæt med hævelser i huden (inkluderer håndfladerne og fodsålerne)
- øget følsomhed over for sollys, nældefeber (kløende udslæt), øget svedtendens, ændring i hudfarve
- vandladningsbesvær
- vaginal blødning, vaginal irritation, udeblevne eller kraftige menstruationer, bryst smerter, seksuel impotens
- skælven, hævelse i ansigt, misfarvning af tungen, tørst, tandlidelser
- tørre øjne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Tal med apotekspersonalet, hvis De bemærker et ændret udseende af kapslerne.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Temodal indeholder

Aktivt stof: temozolomid.

Temodal 5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

Temodal 20 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

Temodal 100 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

Temodal 140 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

Temodal 180 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

Temodal 250 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

Øvrige indholdsstoffer:

kapsel indhold:

vandfri lactose, vandfri silica kolloid, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre (se pkt. 2 "Temodal indeholder lactose").

kapselskal:

Temodal 5 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, gul jernoxid (E 172), indigo carmin (E 132).

Temodal 20 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, gul jernoxid (E 172).

Temodal 100 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, rød jernoxid (E 172).

Temodal 140 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, indigo carmin (E 132).

Temodal 180 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Temodal 250 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat.

tryksværte:

shellac, propylenglycol (E 1520), rensset vand, ammoniumhydroxid, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Temodal 5 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig grøn hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "5 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

Temodal 20 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig gul hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "20 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

Temodal 100 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig pink hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "100 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

Temodal 140 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig blå hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "140 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

Temodal 180 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund, en uigennemsigtig orange hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "180 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

Temodal 250 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte og bærer et tryk med sort tryksværte. Hætten bærer et tryk med "TEMODAL". Bunden bærer et tryk med "250 mg", Schering-Plough-logoet og to striber.

De hårde kapsler (kapslerne) til oral brug pakkes enkeltvis i breve og udleveres i kartoner, der indeholder 5 eller 20 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
Chłodna 51 str.,
00-867 Warsaw

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

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)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Temodal 2,5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning temozolomid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Temodal til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Temodal
3. Sådan skal De bruge Temodal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Temodal indeholder en medicin, som kaldes temozolomid. Denne medicin er et middel mod kræftsvulster.

Temodal er beregnet til behandling af specifikke former for hjernesvulster:

- hos voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme. Temodal bruges først sammen med strålebehandling (konkomitant fase af behandlingen) og efterfølgende alene (monoterapibehandling).
- hos børn i alderen 3 år og ældre og voksne patienter med malignt (ondartet) gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytoma. Temodal bruges til behandling af disse svulster, hvis der er tegn på, at de vender tilbage eller bliver værre efter standardbehandlingen.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Temodal

Brug ikke Temodal

- hvis De er allergisk over for temozolomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Temodal (angivet i punkt 6).
- hvis De har haft en allergisk reaktion over for dacarbazin (en medicin mod kræft, som også kaldes DTIC). Tegn på allergisk reaktion inkluderer: kløende fornemmelse, åndenød eller hvæsende åndedræt, hævelser i ansigtet, læber, tunge eller svælg.
- hvis antallet af visse former for blodceller er svært nedsat (myelosuppression), såsom antallet af de hvide blodlegemer og antallet af blodplader. Disse blodceller er vigtige i bekæmpelse af infektioner og for korrekt styrkning af blodet. Deres læge vil tjekke Deres blod for at sikre, at De har nok af disse celler, før behandlingen påbegyndes.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De bruger Temodal,

- da De skal opskrives tæt for udviklingen af en alvorlig form for lungebetændelse kaldet *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP).

- Er De nydiagnostiseret patient (glioblastoma multiform) får De muligvis Temodal i 42 dage i kombination med strålebehandling. I dette tilfælde vil Deres læge også udskrive medicin, der kan hjælpe med at forebygge denne form for lungebetændelse (PCP).
- hvis De nogensinde har haft eller ved at De kan have hepatitis B infektion. Dette skyldes, at Temodal kan forårsage at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i nogle tilfælde. Deres læge vil tjekke Dem for tegn på denne infektion, før behandlingen startes.
 - hvis De har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer og blodplader eller problemer med blodets størkning før behandling eller udvikler dem under behandling. Deres læge kan i disse tilfælde være nødsaget til at mindske dosis af Deres medicin, afbryde, stoppe eller ændre Deres behandling. De kan også have behov for en anden behandling. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med Temodal. De vil regelmæssigt få undersøgt Deres blod under behandlingen for at følge Temodals bivirkninger på Deres blodceller.
 - da De kan have en lille risiko for andre ændringer i blodcellerne, inklusive leukæmi.
 - hvis De har kvalme og/eller kaster op, hvilke er meget almindelige bivirkninger ved Temodal (se pkt. 4), kan Deres læge udskrive medicin (kvalmestillende) for at hjælpe med at forhindre opkastning.
 - hvis De udvikler feber eller infektionssymptomer, skal De straks kontakte Deres læge.
 - hvis De er ældre end 70 år, kan De være mere modtagelig over for infektion eller have øget tendens til at få blå mærker og bløde.
 - hvis De har problemer med leveren eller nyrerne, skal Deres Temodal-dosis muligvis justeres.

Børn og unge

Anvend ikke dette lægemiddel til børn under 3 år, da der ikke er foretaget studier. Der foreligger begrænset information om børn over 3 år, der har brugt Temodal.

Brug af anden medicin sammen med Temodal

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel. Det skyldes, at De ikke må behandles med Temodal under graviditet, medmindre det er klart angivet af Deres læge.

Kvindelige patienter, som kan blive gravide, skal anvende sikre præventionsmidler, mens de er i behandling med Temodal, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

De skal stoppe med at amme, mens De behandles med Temodal.

Frugtbarhed hos mænd

Temodal giver muligvis permanent ufrugtbarhed. Mænd skal anvende sikker prævention og ikke gøre nogen kvinde gravid i mindst 3 måneder efter afsluttet behandling. Det anbefales at søge råd med hensyn til nedfrysning af sædvæske før behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når De tager Temodal, kan De føle Dem træt eller søvrig. I så fald, må De ikke køre bil/motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker Dem (se pkt. 4).

Temodal indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 55,2 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 2,8% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge Temodal

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Deres læge vil fastsætte den rigtige dosis Temodal for Dem. Den er baseret på Deres størrelse (højde og vægt), og om De har en tilbagevendende svulst, og hvorvidt De tidligere har fået kemoterapi. De vil eventuelt få ordineret anden medicin (kvalmestillende), der skal tages før og/eller efter, De har taget Temodal, for at undgå eller regulere kvalme og opkastning.

Patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiform:

Hvis De er nydiagnosticeret patient, vil behandlingen ske i to faser:

- behandling sammen med strålebehandling (konkomitant-fasen) først
- efterfulgt af behandling kun med Temodal (monoterapi-fasen)

Under konkomitant-fasen vil Deres læge starte behandlingen med en dosis Temodal på 75 mg/m² (sædvanlig dosis). De vil modtage denne dosis hver dag i 42 dage (op til 49 dage) i kombination med strålebehandling. Temodal-dosen kan udskydes eller afbrydes afhængig af Deres blodtal, og hvordan De tåler Deres medicin under den konkomitante fase.

Når strålebehandlingen er færdig, skal De afbryde behandlingen i 4 uger. Dette vil give Deres krop en chance for at komme sig.

Derefter vil De påbegynde monoterapi-fasen.

Under monoterapi-fasen vil dosis og måden, De tager Temodal på være anderledes.. Deres læge vil fastsætte Deres eksakte dosis.

Der kan være op til 6 behandlingsperioder (cykler). Hver kan vare op til 28 dage.

De vil modtage Temodal som eneste behandling én gang dagligt i de første fem dage. Den første dosis vil være på 150 mg/m². Derefter vil De have 23 dage uden Temodal. Dette giver i alt en behandlingscyklus på 28 dages.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. De vil igen modtage Temodal én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden Temodal.

Temodal-dosen kan blive justeret, udskudt eller afbrudt afhængig af Deres blodtal ,og hvordan De tåler Deres medicin under hver behandlingscyklus.

Patienter med tilbagevendende eller forværrede svulster (malignt gliom såsom glioblastoma multiform eller anaplastisk astrocytoma) vil kun modtage Temodal:

En behandlingscyklus med Temodal varer 28 dage.

De vil få Temodal alene én gang dagligt i de første 5 dage. Denne daglige dosis afhænger af, om De tidligere har modtaget kemoterapi.

Hvis De ikke tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil Deres første dosis af Temodal være på 200 mg/m² én gang dagligt i de første fem dage. Hvis De tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil Deres første dosis af Temodal være på 150 mg/m² én gang dagligt i de første fem dage.

Derefter vil De have 23 dage uden Temodal. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. De vil igen modtage Temodal én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temodal.

Før hver ny behandlingscyklus vil Deres blod blive undersøgt for om Temodal dosen skal justeres. Afhængig af resultaterne af undersøgelsen af Deres blod vil Deres læge justere dosen til næste cyklus.

Sådan gives Temodal

Temodal indgives af Deres læge dråbevis i en vene (intravenøs infusion) i løbet af kun ca. 90 min. Andre infusionssteder end en vene er ikke acceptable.

Hvis De har brugt for meget Temodal

Deres medicin indgives af sundhedspersoner. Det er derfor usandsynligt, at De vil modtage mere Temodal end nødvendigt. Skulle det alligevel ske, vil lægen eller sygeplejersken behandle Dem i henhold til dette.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt øjeblikkeligt Deres læge, hvis De oplever noget af følgende:

- en kraftig allergisk (overfølsomheds-)reaktion (kløende udslæt, hvæsende vejrtrækning eller anden form for åndedrætsbesvær),
- ukontrolleret blødning,
- anfald (kramper),
- feber,
- kulderystelser,
- kraftig hovedpine, som ikke går væk.

Behandling med Temodal kan give et fald i antallet af visse typer blodceller. Det kan betyde, at De lettere får blå mærker eller blødning, at De får anæmi (blodmangel), feber og nedsat modstandskraft over for infektioner. Dette fald i antallet af blodceller er oftest forbigående, men i nogle tilfælde kan det være længerevarende og medføre en meget alvorlig form for anæmi (aplastisk anæmi). Deres læge vil regelmæssigt undersøge Deres blod for eventuelle ændringer og vil afgøre, om det er nødvendigt med specifik behandling. I visse tilfælde vil Deres Temodal-dosis nedsættes, eller Deres behandling vil blive stoppet.

Andre indberettede bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- appetitløshed, talebesvær, hovedpine
- opkastning, kvalme, diarré, forstoppelse
- udslæt, hårtab
- træthed.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektioner, infektioner i munden
- nedsat antal blodlegemer (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni)
- allergisk reaktion
- forhøjet blodsukker
- forringet hukommelse, depression, angst, forvirring, manglende evne til at falde i søvn eller sove igennem
- forringet koordinationsevne og balanceevne
- koncentrationsbesvær, ændring i mental tilstand eller årvågenhed, glemsomhed
- svimmelhed, forringet sansning, prikkende og stikkende fornemmelse, rysten, ændring i smagsopfattelse
- delvist synstab, unormalt syn, dobbeltsyn, smertefulde øjne
- døvhed, ringen for ørerne, ørepine
- blodprop i lungerne eller benene, højt blodtryk
- lungebetændelse, kortåndethed, bronkitis, hoste, bihulebetændelse
- mave- eller underlivssmerter, urolig mave/halsbrand, synkebesvær
- tør hud, kløe

- muskelskader, muskelsvaghed, muskelsmerter
- ledsmerter, rygsmerter
- hyppig vandladning, svært ved at holde på vandet
- feber, influenzalignende symptomer, smerter, utilpashed, forkølelse eller influenza
- væskeophobning, hævede ben
- forhøjede leverenzzymer
- vægttab, vægtøgning
- stråleskader.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- hjerneinfektioner (meningoencephalitis herpetica), herunder tilfælde med dødelig udgang
- sårinfektioner
- nye eller tilbagevendende cytomegalovirusinfektioner
- tilbagevendende hepatitis B-virus infektioner
- sekundær kræftform, inklusive leukæmi
- reduceret antal blodlegemer (pancytopeni, anæmi, leukopeni)
- røde pletter under huden
- diabetes insipidus (symptomer inkluderer øget vandladning og tørst), lavt kaliumindhold i blodet
- humørsvingninger, hallucinationer
- delvis lammelse, ændring af lugtesansen
- forringet hørelse, mellemørebetændelse
- hjertebanken, hedeure
- oppustet mave, besvær med at kontrollere afføringen, hæmorrhoider, mundtørhed
- hepatitis (leverbetændelse) og leverskade (herunder dødeligt leversvigt), kolestase, forhøjet bilirubin
- blærer på kroppen eller i munden, skællende hud, hududslæt, smertefuld rødmen af huden, alvorlig udslæt med hævelser i huden (inkluderer håndfladerne og fodsålerne)
- øget følsomhed over for sollys, nældefeber (kløende udslæt), øget svedtendens, ændring i hudfarve
- vandladningsbesvær
- vaginal blødning, vaginal irritation, udeblevne eller kraftige menstruationer, brystmerter, seksuel impotens
- skælven, hævelse i ansigt, misfarvning af tungen, tørst, tandlidelser
- tørre øjne.

Temodal pulver til infusionsvæske, opløsning

Foruden de ovenstående bivirkninger kan følgende også forekomme ved brug af Temodal pulver til infusionsvæske, opløsning: smerter, irritation, kløe, varme, hævelse eller rødme på injektionsstedet; også blå mærker (hæmatoma).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar Temodal i køleskab (2°C -8°C).

Når Deres medicin er klargjort til infusion (rekonstitueret), kan opløsningen opbevares ved stuetemperatur (25°C) i op til 14 timer inklusive infusionstid. Den rekonstituerede opløsning bør ikke anvendes, hvis der observeres misfarvning eller småpartikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Temodal indeholder

Aktivt stof: temozolomid. Hvert hætteglas indeholder 100 mg temozolomid. Efter rekonstitution indeholder hver ml infusionsvæske, opløsning 2,5 mg temozolomid.

De øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), threonin, polysorbat 80, natriumcitrat (til pH justering) og saltsyre koncentreret (til pH justering) (se pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Pulver til infusionsvæske, opløsning er et hvidt pulver. Temodal er tilgængelig i et hætteglas med en butyl-gummiprop og aluminium-forsegling med en flip-off hætte. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med 100 mg temozolomid.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev sidst ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Der skal udvises forsigtighed ved håndteringen af Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning. Det er påkrævet at anvende handsker og aseptiske teknikker. Hvis Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinder bør området straks vaskes omhyggeligt med sæbe og vand.

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 41 ml sterilt vand til injektionsvæsker. Den færdige opløsning indeholder 2,5 mg/ml TMZ. Hætteglasset bør hvirvles forsigtigt og må ikke rystes. Opløsningen bør inspiceres og hætteglas med synlige partikler bør ikke anvendes. Rekonstitueret opløsning skal anvendes indenfor 14 timer inklusive infusionstid.

Et volumen på op til 40 ml rekonstitueret opløsning bør udtrækkes i henhold til den totale udskrevne dosis og overføres til en tom 250 ml infusionspose (PVC eller polyolefin). Slangen fra pumpen bør sættes fast på posen, renses og herefter lukkes. Temodal 2,5 mg/ml skal **kun** indgives som intravenøs infusion over en periode på 90 min.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusionsvæske, opløsning og 0,9% natriumchlorid injektion kan administreres i det samme iv sæt. Det er inkompatibelt med glucoseopløsninger.

Da der ikke foreligger yderligere oplysninger, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater eller infunderes samtidigt gennem samme iv sæt.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt lægemiddel eller affald skal kasseres i henhold til lokale krav.