BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

5 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 168 mg vandfri lactose.

20 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 14,6 mg vandfri lactose.

100 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 73 mg vandfri lactose.

140 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 102,2 mg vandfri lactose.

180 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 131,4 mg vandfri lactose.

250 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 182,5 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

5 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er grønne/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '5' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 15 mm.

20 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er gule/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '20' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 11 mm.

100 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er pink/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '100' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 15 mm.

140 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er transparente blå/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '140' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 19 mm.

180 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er rødbrune/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '180' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 19 mm.

250 mg hård kapsel (kapsel).
De hårde kapsler er hvide/hvide hårde gelatinekapsler påtrykt 'TMZ' på hætten & '250' på kroppen.
Hver kapsel har en længde på cirka 21 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Accord 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 patienter med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytoma, der får recidiv eller progression efter standardbehandling.

4.2 Dosering og administration

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

Der kan anvendes antiemetisk behandling (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme
Temozolomide Accord anvendes i kombination med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier af temozolomide (TMZ) monoterapi (monoterapi fase).

Konkomitant fase
TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m^2 dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy indgivet i 30 fraktioner). Det anbefales ikke at reducere dosis, men det bør overvejes at udskyde eller stoppe

behandlingen med TMZ hver uge i henhold til hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier. Behandlingen med TMZ kan fortsættes under den konkomitante periode på 42 dage (i op til 49 dage), hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

– absolut neutrofiltal (ANC) $\geq 1{,}5\times10^9$/l
– trombocyttal $\geq 100\times10^9$/l
– common toxicity criteria (CTC, kriterium for gradering af bivirkninger) for ikke-hæmatologisk toksicitet ≤ grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning)

Under behandlingen bør der foretages en komplet blodtælling ugentligt. Behandlingen med 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.

Tabel 1 TMZ-doseringsafbrydelse eller seponering under konkomitant strålebehandling og TMZ

Toksicitet	TMZ afbrydelse[a]	TMZ seponering
Absolut neutrofiltal	$\geq 0{,}5$ og $<1{,}5\times10^9$/l	$<0{,}5\times10^9$/l
Trombocyttal	≥ 10 og $<100\times10^9$/l	$<10\times10^9$/l
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

[a] : Behandlingen med konkomitant TMZ kan fortsættes, når alle de følgende betingelser er opfyldt: absolut neutrofiltal $\geq 1{,}5\times10^9$ /l , trombocyttal $\geq 100\times10^9$/l og CTC ikke-hæmatologisk toksicitet ≤grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning).

Monoterapi-fase
Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling (konkomitant fase) gives TMZ i op til 6 serier som monoterapi. 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), det absolutte neutrofiltal (ANC) er $\geq 1{,}5\times10^9$/l, og trombocyttallet er $\geq 100\times10^9$/l. Hvis dosis ikke blev øget i serie 2, bør den ikke øges i de følgende serier. Når dosis først er øget, bibeholdes den på 200 mg/m^2 om dagen i de første 5 dage af hver efterfølgende serie, undtagen hvis der forekommer toksicitet. Dosisreduktioner og seponeringer under monoterapi-fasen bør ske i henhold til tabel 2 og 3.

Under behandlingen bør der foretages en komplet blodtælling på dag 22 (21 dage efter den første dosis TMZ). Dosis bør reduceres, eller behandlingen bør stoppes i henhold til tabel 3.

Tabel 2. TMZ dosistrin for monoterapi-behandling

Dosisniveau	Dosis (mg/m^2 /dag)	Bemærkninger
–1	100	Reduktion for tidligere toksicitet
0	150	Dosis i serie 1
1	200	Dosis i serie 2-6 ved fravær af toksicitet

Tabel 3. TMZ dosisreduktion eller seponering under monoterapi-behandling

Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau[a]	Seponer TMZ
Absolut neutrofiltal	$<1{,}0\times 10^9$ /l	Se fodnote b
Trombocyttal	$<50\times10^9$ /l	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme og opkastning)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

[a] : Dosisniveauerne for TMZ fremgår af tabel 2. [b] : TMZ skal seponeres, hvis: • dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet • den samme ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 (undtagen alopeci, kvalme og 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, gives TMZ oralt i en dosis på 200 mg/m^2 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m^2 én gang dagligt. Dosis øges i den anden serie til 200 mg/m^2 én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population
Ved tilbagevendende eller progressivt malignt gliom bør TMZ kun bruges til patienter på 3 år eller ældre. Erfaringerne hos disse børn er meget begrænset (se pkt. 4.4 og 5.1). TMZs 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 nedsat nyrefunktion. Baseret på TMZs farmakokinetiske egenskaber er det usandsynligt, at dosisreduktion er påkrævet hos patienter med svær lever- eller nyreinsufficiens. Forsigtighed bør imidlertid udvises, når TMZ gives til disse patienter.

Ældre patienter
På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter mellem 19-78 år er clearance af TMZ 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
Temozolomide Accord hårde kapsler bør indtages fastende.

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

Hvis der forekommer opkastning efter dosis er taget, må næste dosis ikke tages 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).

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

Der kan være en højere forekomst af PCP, når TMZ anvendes i et længerevarende dosisregime. Uanset regime bør alle patienter, der får TMZ, følges nøje for udvikling af PCP, især patienter, der får steroider. Tilfælde af fatal respirationssvigt er rapporteret hos patienter, der 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. Leverfunktionsprøver bør chekkes hos alle patienter efter hver behandlingscyklus. 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.

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.

Malignitet
I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om myelodysplastisk syndrom og sekundær malignitet, herunder myeloid leukæmi (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling
Kvalme og opkastning forekommer meget almindeligt i forbindelse med TMZ.
Der kan anvendes antiemetisk behandling før eller efter indgift af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme
Antiemetisk profylakse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase og det anbefales kraftigt i monoterapifasen

Patienter med tilbagevende eller progressivt malignt gliom

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

Laboratorieparametre
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. Før behandlingen skal følgende krav til laboratorieparametre være opfyldt: ANC $\geq 1{,}5\times10^9$/l og trombocyttal $\geq 100\times10^9$/l. Der skal foretages en fuldstændig blodtælling på dag 22 (21 dage efter første dosis) eller senest 48 timer efter, og derefter ugentligt indtil ANC $>1{,}5\times10^9$/l og trombocyttallet $>100\times10^9$/l. Hvis ANC falder til $<1{,}0\times10^9$/l, eller trombocyttallet er $<50\times10^9$/l i en behandlingsserie, skal dosis i 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 brug af TMZ til børn under 3 år. Der er meget begrænsede erfaringer hos ældre børn og unge (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ældre patienter (>70 år)
Ældre patienter synes at have øget risiko for neutropeni og trombocytopeni, sammenlignet med yngre patienter. Der skal derfor iagttages forsigtighed, 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 hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I en separat fase I-undersøgelse medførte administration af TMZ og ranitidin ingen ændringer i absorptionen af TMZ eller i eksponeringen over for dets aktive metabolit monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC).

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

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

Der er ikke udført undersøgelser for at bestemme TMZs effekt på metabolisering eller elimination af andre lægemidler. Da TMZ imidlertid ikke metaboliseres i leveren og har en lav proteinbinding, er det usandsynligt, at det vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Anvendelse af TMZ i kombination med andre myelosuppressive lægemidler kan øge risikoen for myelosuppresion.

Pædiatrisk population
Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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.

Graviditet
Der foreligger ingen data om anvendelse til gravide. I prækliniske undersøgelser på rotter og kaniner, som fik doser på 150 mg/m^2, blev der påvist teratogenicitet og/eller føtal toksicitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Accord 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 modermælk. Amning bør derfor afbrydes under behandling med TMZ.

Mandlig fertilitet
TMZ kan have genotoksiske virkninger. Mænd, der behandles med TMZ, skal derfor anvende sikre kontraceptive 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 i behandling 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 opkastninger 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 bivirkningerne klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥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 er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid	
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:	Uro, 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, hypoestesi, nedsat hukommelse, neurologisk lidelse, neuropati[d], parestesi, søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid	
Ikke almindelig:	Status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal lidelse, parosmi, unormal gang, hyperestesi, føleforstyrrelse, nedsat koordinationsevne
Øjne	
Almindelig:	Hemianopi, sløret syn, synslidelse[e], synsfeltdefekt, dobbeltsyn, øjensmerte
Ikke almindelig:	Nedsat synsskarphed, tørre øjne
Øre og labyrint	
Almindelig:	Døvhed[f], svimmelhed, 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, hedestigninger
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:	Opsvulmet abdomen, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, hæmorroider, 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)

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid	
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerter, 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, brystsmerter, impotens
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 leverenzymer[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 synsforstyrrelse, 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 leverenzymer
[k] Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden
[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater
Der blev set myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoksiske stoffer, inklusive TMZ. Når de abnorme laboratorieværdier og bivirkningerne blev slået sammen på tværs af konkomitante og monoterapi-behandlingsfaser, blev der set neutrofilabnormaliteter af grad 3 eller 4, inklusive neutropeniske bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Der blev set trombocytabnormaliteter af grad 3 eller 4, inklusive trombocytopeniske bivirkninger, hos 14 % af patienterne, der fik TMZ.

Recidiverende eller progressiv malign gliom

Laboratorieresultater
Der forekom trombocytopeni og neutropeni af grad 3 eller 4 hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev behandlet for malignt gliom. Det medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % and 4 % af patienterne. Myelosuppression var forudsigelig (normalt inden for de første serier med nadir mellem dag 21 og dag 28), og bedring indtraf hurtigt, sædvanligvis i løbet af for 1-2 uger. Der blev ikke set tegn på kumulativ myelosuppression. Tilstedeværelsen af trombocytopeni kan øge risikoen for blødning, og tilstedeværelsen af neutropeni eller leukopeni kan øge risikoen for infektion.

Køn
I en populationsfarmakokinetisk analyse af resultaterne fra kliniske undersøgelser var der 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir for neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir for trombocyttallet forelå. I den første behandlingsserie var hyppigheden af neutropeni af grad 4 (ANC $<0{,}5\times10^9$/l) og af trombocytopeni af grad 4 ($<20\times10^9$/l) højere hos kvinder end hos mænd, hhv. 12 % *vs.* 5 %, og 9 % *vs.* 3 %. I et gentaget gliom-datasæt med 400 forsøgspersoner forekom neutropeni af grad 4 hos 8 % af de kvindelige *vs.* hos 4 % af de mandlige forsøgspersoner og trombocytopeni af grad 4 hos 8 % af de kvindelige *vs.* hos 3 % af de mandlige forsøgspersoner i den første behandlingsserie. I en undersøgelse med 288 forsøgspersoner med nydiagnosticeret multiform glioblastom forekom neutropeni af grad 4 hos 3 % af de kvindelige *vs.* 0 % af de mandlige forsøgspersoner og trombocytopeni af grad 4 hos 1 % af de kvindelige *vs.* 0 % af de mandlige forsøgspersoner i den første behandlingsserie.

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. TMZs 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

Der er foretaget en klinisk vurdering af patienter efter doser på 500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m^2 (totaldosis pr. serie over 5 dage). Den dosisbegrænsende toksicitet var hæmatologisk, og den blev rapporteret uanset størrelsen af dosis, men forventes at være alvorligere ved højere doser. Én patient tog en overdosis på 10.000 mg (totaldosis i en enkelt serie over 5 dage), og de rapporterede bivirkninger var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvigt og død. Der er rapporter om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end 5 dage (op til 64 dage), med bivirkninger, som inkluderede knoglemarvssuppression, med eller uden infektion, i nogle tilfælde alvorlige og langvarige og resulterende i død. I tilfælde af en overdosis, er hæmatologisk vurdering nødvendig. Der bør gives understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

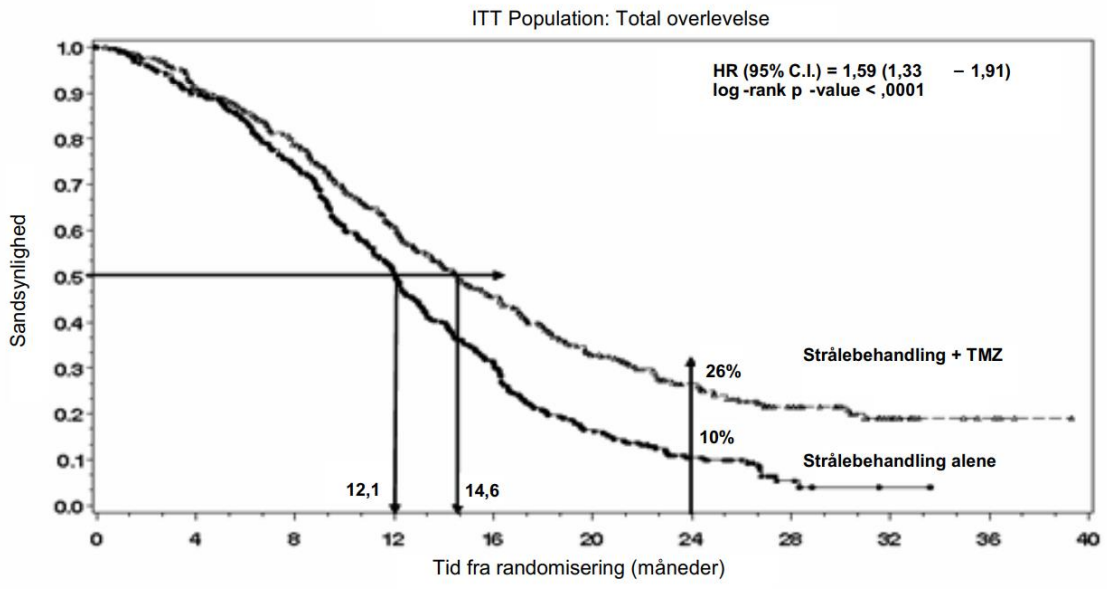
TMZ er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoksiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O^6-positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7-positionen. De cytotoksiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyladduktet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme
I alt 573 patienter blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller strålebehandling alene (n=286). Patienterne, der var i den gruppe, der modtog TMZ + strålebehandling, fik konkomitant TMZ (75 mg/m^2) én gang dagligt i 42 dage fra den første indtil den sidste strålebehandlingsdag (højst i 49 dage). Det blev efterfulgt af monoterapi med TMZ (150–200 mg/m^2) på dag 1–5 i hver 28-dags-serie i op til 6 serier, som startede 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienterne i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Profylaktisk behandling for *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandlingen og under kombinationsbehandlingen med TMZ.

TMZ blev givet som salvagebehandling i opfølgningsfasen til 161 patienter af de 282 (57 %) i armen, som kun fik strålebehandling, og til 62 patienter af de 277 (22 %) i armen, som fik TMZ + strålebehandling.

Hazard ratio (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, som fik strålebehandling + TMZ. Supplerende behandling til strålebehandlingen i form af konkomitant behandling med TMZ, efterfulgt af monoterapi med TMZ, til patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme medførte en statistisk signifikant forbedret samlet overlevelse, sammenlignet med strålebehandling alene (figur 1).



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

Resultaterne fra undersøgelsen var ikke konsistente i den patientundergruppe, som havde en dårlig performance status (WHO PS = 2, n = 70), hvor samlet overlevelse og tid til progression var ens for de to grupper. Der syntes imidlertid ikke at være nogen uacceptabel risiko i denne patientgruppe.

Recidiverende eller progressiv malignt gliom

Data om klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥70), progressiv eller recidiverende efter kirurgi eller strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Det ene var et non-komparativt forsøg med 138 patienter (29 % havde fået kemoterapi tidligere), og det andet var et aktivt kontrolleret forsøg, som sammenlignede TMZ med procarbazin hos 225 patienter (67 % havde tidligere fået kemoterapi baseret på nitrosourea). I begge undersøgelser var det primære endepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MR-scanning eller neurologisk forværring. I den ikke-randomiserede undersøgelse var PFS efter 6 måneder 19 %, den mediane progressionsfri overlevelse 2,1 måneder, og den mediane samlede overlevelse 5,4 måneder. Den objektive responsrate (ORR) var 8 % baseret på MR-scanninger.

I den randomiserede aktivt kontrollerede undersøgelse var PFS efter 6 måneder signifikant længere for TMZ end for procarbazin (hhv. 21 % versus 8 % - chi-square p = 0,008) med en median PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank p = 0,0063). 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 %) end i procarbazingruppen (44 %) (chi-square p = 0,019). Hos patienter med tidligere kemoterapi, blev der registreret forbedring 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 status (reduktion til en KPS på <70 eller en reduktion på mindst 30 points). Den mediane tid til progression af disse endepunkter spændte fra 0,7 til 2,1 måneder længere for TMZ end for procarbazin (log rank p = <0,01 til 0,03).

Recidiverende anaplastisk astrocytom
I en global, prospektiv multicenterundersøgelse i fase II, der vurderede sikkerhed og effekt af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytom efter første relaps, var 6 måneders PFS 46 %. Den mediane PFS var 5,4 måneder. Den mediane samlede overlevelse var 14,6 måneder. Baseret på den centrale bedømmers vurdering var responsraten 35 % (13 CR og 43 PR) for intent-to-treat-populationen (ITT, n=162). Der blev rapporteret om stabil sygdom hos 43 patienter. Den eventfri overlevelse efter 6 måneder for intent to treat (ITT)-populationen var 44 % med en median eventfri overlevelse på 4,6 måneder. Det svarede til resultaterne for den progressionsfri overlevelse. Det samme gjaldt for effekt for den population, som kunne vurderes med hensyn til histologi. Opnåelse af radiologisk objektivt respons eller opretholdelse af progressionsfri status var kraftigt forbundet med bevaret eller forbedret livskvalitet.

Pædiatrisk population
Oral TMZ er undersøgt hos børn i alderen 3-18 år med recidiverende hjernestammegliom eller recidiverende højgrads 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 nukleinsyrebiosyntesen, og til methylhydrazin, som menes at være det aktive alkylerende stof. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA, hovedsageligt ved O^6 og N^7 positionerne i guanin. I forhold til TMZs AUC er eksponeringen overfor MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC den samme som for TMZ, 1,8 timer.

Absorption
Efter oral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og der opnås maksimale koncentrationer allerede efter 20 minutter (gennemsnitstider mellem 0,5 og 1,5 time). Efter oral administration af ^{14}C-mærket TMZ var den gennemsnitlige, fækale udskillelse af ^{14}C-mærket TMZ 7 dage efter indgiften 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 og prækliniske data tyder på, at TMZ passerer blodhjernebarrieren hurtigt og er til stede i CSF. Penetration til CSF blev bekræftet hos én patient. CSF-eksponeringen var cirka 30 % sammenlignet med plasma, baseret på AUC for TMZ. Det er konsistent med data fra dyr.

Elimination
Plasmahalveringstiden ($t_{½}$) er ca. 1,8 timer. Den vigtigste eliminationsvej for udskillelsen af ^{14}C er renal. Efter oral administration genfindes cirka 5 % til 10 % af dosis uomdannet i urinen efter 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.

Specielle populationer
Populationsfarmakokinetisk analyse af TMZ viste, at TMZs clearance i plasma var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I en separat farmakokinetisk undersøgelse var den farmakokinetiske profil i plasma 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 dog 1.000 mg/m^2 pr. serie for både børn og voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsundersøgelser på rotter og hunde efter en enkelt serie (5 dages behandling, 23 dages behandlingspause) og efter 3 og 6 serier. De primære målorganer for toksicitet omfattede knoglemarven, det lymforetikulære system, testes og mave-tarmkanalen. Efter 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 degenerationen af retina. Da de pågældende doser for degenerationen af retina imidlertid lå i området for de dødelige doser, og da der ikke er set lignende effekt i de kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betragtet som klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkylerende stof. TMZ er mere toksisk overfor rotter og hunde end overfor mennesker, og den kliniske dosis nærmer sig den mindste letale dosis hos rotter og hunde. Det dosisrelaterede fald i leukocyt- og trombocyttal synes at være følsomme markører for toksicitet. Der blev set forskellige neoplasier hos rotter, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom i en undersøgelse, som omfattede 6 serier, mens der ikke blev set 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 første dosis. Denne latensperiode er meget kort, selv for et alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

5 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri
Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gult (E172)
Indigocarmin (E132)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

20 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri
Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gult (E172)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

100 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri
Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand

Titandioxid (E171)
Jernoxid, rødt (E172)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

140 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri
Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

180 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri
Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gult (E172)
Jernoxid, rødt (E172)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

250 mg hårde kapsler
Kapselindhold:
Lactose, vandfri

Silica, kolloid vandfri
Natriumglykolatstivelse type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:
Gelatine
Vand
Titandioxid (E171)

Tryk:
Shellak
Propylenglycol
Jernoxid, sort (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

Brev
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske
Brune glasflasker af type III med børnesikret polypropylen-lukning og et tørremiddel, indeholdende 5 eller 20 kapsler.
Kartonen indeholder én flaske.

Brev
Brev af polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).
Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 hårde kapsler forseglet individuelt 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 det undgås, at det indeholdte pulver kommer i kontakt med hud og slimhinder. Hvis Temozolomide Accord 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 retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002
EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

20 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006
EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

100 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010
EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

140 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014
EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

180 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018
EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

250 mg hårde kapsler
EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 12. januar 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grækenland

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)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette produkt i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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

BREV KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

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. Indtagelse kan være dødbringende.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mof fugt.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Temozolomide 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, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler
Oral anvendelse
temozolomid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler
Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler
temozolomid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Temozolomide Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du 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 du vide, før du begynder at tage Temozolomide Accord
3. Sådan skal du tage Temozolomide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Temozolomid er et kræftlægemiddel.

Temozolomide Accord kapsler bruges til behandling af særlige typer hjernesvulster:
– hos voksne med nyligt diagnosticeret glioblastoma multiforme (hjernesvulster). Temozolomid bruges først sammen med strålebehandling (behandlingsfase med samtidig behandling) og derefter alene (behandlingsfase med monoterapi).
– hos børn i alderen 3 år og derover, samt voksne patienter med malignt (ondartet) gliom (glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom). Temozolid bruges til behandling af disse svulster, hvis de kommer igen eller bliver værre efter standardbehandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Temozolomide Accord

Tag ikke Temozolomide Accord
– hvis du er allergisk over for temozolomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
– hvis du har haft en allergisk reaktion over for et andet kræftlægemiddel, som kaldes dacarbazin. Tegnene på en allergisk reaktion kan være kløe, stakåndethed eller pibende vejrtrækning, hævelse i ansigtet, på læberne, tungen eller i svælget.

– hvis du har et nedsat antal blodceller (myelosuppression), for eksempel hvide blodceller og blodplader. Disse blodceller er vigtige i bekæmpelsen af infektioner og for, at blodet kan størkne. Lægen vil kontrollere dit blod for at sikre, at du har tilstrækkelige antal af disse blodceller, inden din behandling starter.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Temozolomide Accord
– da du skal overvåges nøje for udvikling af en alvorlig form for infektion i brystet, som kaldes *Pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Hvis du er diagnosticeret for nylig (glioblastoma multiforme), skal du muligvis have temozolomid i 42 dage i kombination med strålebehandling. Lægen vil i det tilfælde også ordinere lægemidler, der skal forebygge denne type lungebetændelse (PCP).
– hvis du nogensinde har haft eller ved, at du kan have hepatitis B-infektion. Dette skyldes, at Temozolomide Accord kan forårsage, at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i nogle tilfælde. Lægen vil undersøge dig for tegn på denne infektion, før behandlingen startes.
– hvis du har et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel/anæmi), hvide blodlegemer og blodplader, eller hvis du udvikler dem under behandlingen. Lægen kan beslutte at nedsætte dosis, afbryde, stoppe eller ændre behandlingen. Du kan også have behov for andre behandlinger. I nogle tilfælde, kan det blive nødvendigt at stoppe behandlingen med temozolomid. Dit blod vil blive tjekket hyppigt under behandlingen for at følge temozolids bivirkninger på dine blodceller.
– da du kan have en lille risiko for andre forandringer i dine blodceller, for eksempel leukæmi.
– hvis du får kvalme og/eller kaster op, hvilket er meget almindelige bivirkninger af temozolomid (se afsnit 4), kan din læge udskrive kvalmestillende lægemidler for at undgå opkastninger
– hvis du tit kaster op før og under behandlingen, skal du spørge lægen om, hvornår du helst skal tage temozolomid for at bringe opkastningerne under kontrol. Hvis du kaster op efter at have taget en dosis, må du ikke tage en ny dosis den samme dag.
– hvis du får feber eller symptomer på en infektion, skal du straks kontakte lægen.
– hvis du er over 70 år kan du være mere modtagelig for infektioner, have øget tendens til blå mærker eller blødninger.
– hvis du har problemer med lever eller nyrer, da der så kan være brug for at ændre dosis af temozolomid.

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 Temozolomide Accord.

Brug af andre lægemidler sammen med Temozolomide Accord
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det skyldes, at du ikke må blive behandlet med Temozolomide Accord under graviditet, medmindre lægen klart har angivet det.

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

Du skal stoppe med at amme, mens du får behandling med Temozolomide Accord.

Frugtbarhed hos mænd
Temozolomide Accord 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
Temozolomide Accord kan få dig til at føle dig træt eller søvnig. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, eller betjene værktøj eller maskiner, eller cykle, før du ved, hvordan dette lægemiddel påvirker dig (se pkt. 4).

Temozolomide Accord indeholder lactose
Dette lægemiddel indeholder lactose (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

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

3. Sådan skal du tage Temozolomide Accord

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

Sådan åbnes brevet
Åbn brevet ved at folde og rive langs foldelinjen med hakket i hjørnet af brevet.

Temozolomid må kun ordineres af specialister med erfaring i hjernesvulster.

Dosering og behandlingens varighed
Lægen vil fastlægge din dosis af temozolomid. Dette er baseret på din størrelse (højde og vægt), og om du har haft en tilbagevendende svulst og tidligere har fået kemoterapi. For at undgå eller behandle opkastning vil du eventuelt få ordineret andre lægemidler (kvalmestillende), der skal tages før og/eller efter, du har taget temozolomid.

Tag din ordinerede dosis Temozolomide Accord én gang om dagen. Tag dosen på tom mave, fx mindst en time før du skal have morgenmad. Slug kapslen (kapslerne) hel med et glas vand. Du må ikke åbne, knuse eller tygge kapslerne.

Hvis en kapsel bliver ødelagt, skal du undgå, at pulveret kommer i kontakt med hud, øjne og næse. Undgå at indånde pulveret. Hvis du alligevel ved et uheld får noget i øjnene eller næsen, skal du skylle det berørte område med vand.

Hvis du tager Temozolomide Accord i kombination med strålebehandling (nydiagnosticerede patienter):
Mens du får strålebehandling, vil lægen påbegynde behandling med temozolomid med en dosis på 75 mg/m². Den aktuelle dosis afhænger af din højde og vægt. Du skal tage denne dosis hver dag i 42 dage (op til 49 dage) sammen med strålebehandlingen. Behandlingen kan blive udsat eller stoppet afhængig af dine blodprøver, og af hvordan du tåler behandlingen med temozolomid.

Når strålebehandlingen er afsluttet, skal du afbryde behandlingen i 4 uger for at give kroppen mulighed for at komme sig.

Derefter skal du påbegynde monoterapi-fasen.

Under monoterapi-fasen vil dosis og måden, du tager Temozolomide Accord på, være anderledes. Din læge vil fastsætte din nøjagtige dosis. Derefter skal du have op til 6 serier, og hver serie varer i 28 dage. Du skal nu tage din nye dosis af temozolomid-kapsler i en dosis på 150 mg/m² en gang om dagen i de første fem dage (doseringsdage) i hver serie, efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid. En behandlingsserie varer således 28 dage.

Efter dag 28 begynder den næste serie, hvor du igen skal tage lægemidlet en gang om dagen i fem dage efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid. Dosis kan blive ændret, eller behandlingen kan blive udsat eller stoppet afhængig af dine blodtal og af, hvordan du tåler behandlingen med temozolomid.

Hvis du kun tager Temozolomide Accord (uden strålebehandling):
En behandlingsserie med Temozolomide Accord varer 28 dage. Du skal tage kapslerne en gang daglig i de første fem dage (”doseringsdage”) efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid. En behandlingsserie varer således 28 dage.

Efter dag 28 begynder den næste serie, hvor du igen skal tage lægemidlet en gang om dagen i fem dage efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid. Dosis kan blive ændret, eller behandlingen kan blive udsat eller stoppet afhængig af dine blodtal og af hvordan du tåler behandlingen med temozolomid.

Hvis du ikke tidligere har været behandlet med kemoterapi, skal du tage den første dosis temozolomid på 200 mg/m² en gang daglig i de første fem dage (“doseringsdage”) efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid. Hvis du har været behandlet med kemoterapi tidligere, skal du tage den første dosis temozolomid på 150 mg/m² en gang daglig i de første fem dage (“doseringsdage”) efterfulgt af 23 dage uden behandling med temozolomid.

Afhængig af resultaterne af blodprøverne ændrer lægen måske dosis i den næste serie.
Hver gang du påbegynder en ny behandlingsserie, skal du være sikker på, at du er klar over, hvor mange kapsler af hver styrke, du skal tage og i hvor mange dage.

Alle patienter
Temozolomid fås i kapsler med forskellig styrke (styrken i milligram fremgår af den ydre etiket). Hver styrke har en forskellig farve på kapselhætten. Afhængig af hvilken dosis lægen har ordineret, skal du måske tage flere kapsler på hver behandlingsdag i en serie.

- Vær sikker på, at du er klar over nøjagtigt, hvor mange kapsler du skal tage af hver styrke. Bed lægen eller apotekspersonalet om at skrive ned, hvor mange kapsler (og af hvilken farve), du skal tage af hver styrke på hver behandlingsdag.
- Vær sikker på, at du er klar over hvilke dage, der er behandlingsdage.
- Husk at gennemgå dosis med lægen hver gang, du starter på en ny serie. Det kan ske, at dosis eller blandingen af kapsler, som du skal tage, er forskellig fra sidste serie.
- Hvis du bliver forvirret eller usikker på, hvordan du skal tage lægemidlet, når du begynder at tage lægemidlet derhjemme, skal du ringe og bede om at få doseringen gentaget, før du begynder på en ny serie. Det kan få alvorlige følger for dit helbred, hvis du tager lægemidlet forkert.

Hvis du har taget for meget Temozolomide Accord
Hvis du ved en fejltagelse tager flere kapsler, end du har fået besked på, skal du omgående kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Temozolomide Accord
Tag den glemte dosis så snart som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du kontakte lægen straks. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, medmindre lægen beder dig om at gøre dette.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvordan du skal tage dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

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

Patienter, som tager temozolomid i kombination med strålebehandling kan få andre bivirkninger end patienter, som kun tager temozolomid.

Kontakt straks lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:
- en kraftig allergisk (overfølsomheds) reaktion (nældefeber, hiven efter vejret eller andre åndedrætsproblemer),
- ukontrolleret blødning,
- anfald (kramper),
- feber,
- kulderystelser,
- kraftig hovedpine, som ikke forsvinder.

Behandling med temozolomid kan forårsage et fald i antallet af visse blodceller. Det kan betyde, at du kan få flere blå mærker eller blødning, blodmangel (anæmi), feber og/eller nedsat modstandskraft over for infektioner. Faldet i antallet af blodceller er som regel forbigående, men i nogle tilfælde kan det vare længere og medføre en meget alvorlig form for anæmi (aplastisk anæmi). Lægen vil regelmæssigt undersøge blodet for eventuelle ændringer, og vil tage stilling til, om det er nødvendigt med specifik behandling. I visse tilfælde vil dosis af temozolomid blive sat ned, eller behandlingen vil blive stoppet.

Andre indberettede bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) er:
- appetitløshed, talebesvær, hovedpine
- opkastning, kvalme, diarré, forstoppelse
- udslæt, hårtab
- træthed.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er:
- 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, prikken i huden, rysten, ændring i smagsopfattelse
- delvist synstab, unormalt syn, dobbeltsyn, tørre eller 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
- væsketilbageholdelse, hævede ben
- forhøjede leverenzymer
- vægttab, vægtøgning
- stråleskader.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) er:
- 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, hedeture
- oppustet mave, besvær med at kontrollere afføringen, hæmorroider, 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, udeblivende eller kraftige menstruationer, brystsmerter, seksuel impotens
- skælven, hævelse i ansigt, misfarvning af tungen, tørst, tandlidelser
- tørre øjne.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du 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 etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Flaske
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale flaske.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugtighed.

Brev
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Underret apotekspersonalet, hvis du bemærker et ændret udseende af kapslerne.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Temozolomide Accord indeholder

– Aktivt stof: temozolomid
  Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 5 mg temozolomid.
  Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 20 mg temozolomid.
  Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 100 mg temozolomid.
  Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 140 mg temozolomid.
  Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 180 mg temozolomid.
  Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 250 mg temozolomid.
– Øvrige indholdsstoffer:
  Kapsel:
  vandfrit lactose, kolloidalt vandfrit silica, natriumglykolatstivelse type A, vinsyre og stearinsyre
  Kapselskal:
  Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), gult jernoxid (E172), indigocarmin (E132), vand.
  Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), gult jernoxid (E172), vand.
  Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), rødt jernoxid (E172), vand.
  Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), indigocarmin (E132), vand.
  Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), gult jernoxid (E172), rødt jernoxid (E172), vand.
  Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler: gelatine, titandioxid (E171), vand.
  Påtrykt blæk:
  shellac, propylenglycol, sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser
Temozolomide Accord 5 mg hårde kapsler har en hvid krop, en grøn hætte, påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘5’ på kroppen med sort blæk.

Temozolomide Accord 20 mg hårde kapsler har en hvid krop, en gul hætte påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘20’ med sort blæk.

Temozolomide Accord 100 mg hårde kapsler har en hvid krop, en pink hætte, påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘100’ på kroppen med sort blæk.

Temozolomide Accord 140 mg hårde kapsler har en hvid krop, en blå hætte, påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘140’ på kroppen med sort blæk.

Temozolomide Accord 180 mg hårde kapsler har en hvid krop, en rødbrun hætte, påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘180’ på kroppen med sort blæk.

Temozolomide Accord 250 mg hårde kapsler har en hvid krop, en hvid hætte, påtrykt ‘TMZ’ på hætten & ‘250’ på kroppen med sort blæk.

De hårde kapsler udleveres i brune glas, som indeholder 5 eller 20 kapsler. Hver karton indeholder 1 flaske.

De hårde kapsler udleveres i breve indeholdende 1 kapsel.
Hver karton indeholder 5 eller 20 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grækenland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om temozolomid på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu.