

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 168 mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og en grøn hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "5".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, *common toxicity criteria*) for ikke-hæmatologisk toksicitet $\leq$ Grad 1 (undtagen 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilial	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilial (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilial	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii-pneumonia*) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regimen bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim. Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling 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:	Uro, amnesi, depression, angst, forvirring, insomni
Ikke almindelig:	Ændret opførsel, emotionel labilitet, hallucination, apati
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hovedpine

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid	
Almindelig:	Ataksi, nedsat balanceevne, nedsat kognitiv funktionsevne, nedsat koncentrationsevne, bevidsthedssvækkelse, svimmelhed, hypoestesi, nedsat hukommelse, neurologisk lidelse, neuropati ^d , parestesi, søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor
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 synsskarphe, 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, 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:	Opsvulmet abdomen, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, hæmoroïder, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystmerter, 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 leverenzym ^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 leverenzym^j

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægning af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og thrombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 hjernestammegliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om der er begrænsede data, 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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

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. Cytotoxiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methylladduktet.

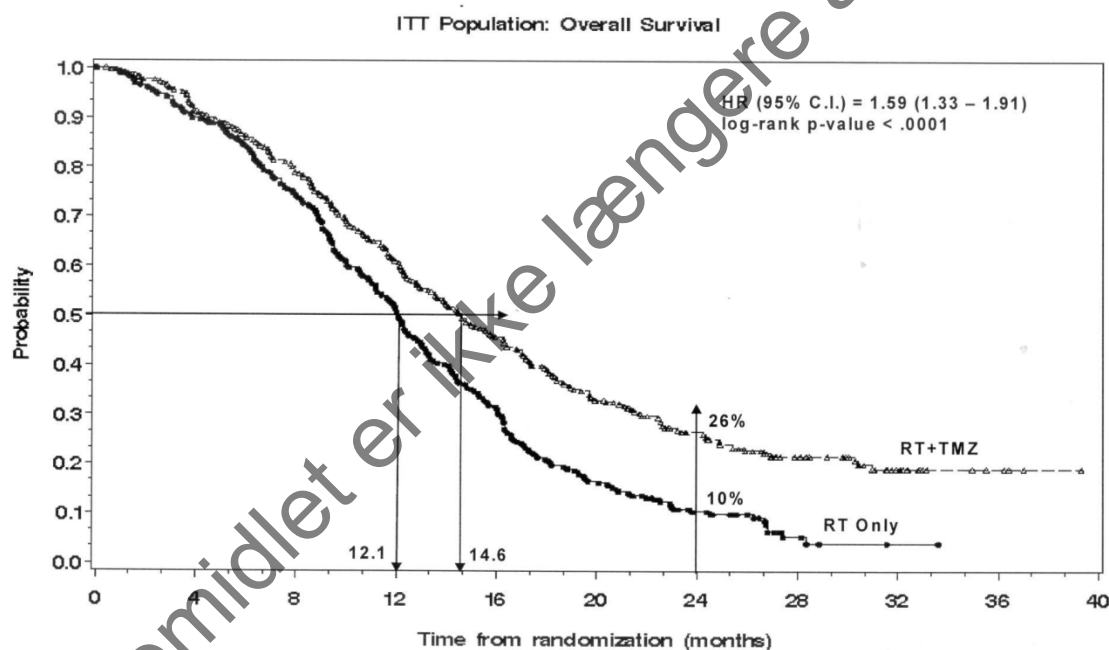
Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

I alt 573 patienter blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller kun strålebehandling (n=286). Patienter, der var i den gruppe, der modtog TMZ + strålebehandling, fik konkombinant 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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkombinant TMZ behandling.

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

Hazard rate (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 konkombinant TMZ til strålebehandling, efterfulgt af TMZ monoterapi i behandlingen af patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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-(triazin-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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjernebarrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske forsøg, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytstal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:
Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Indigotin (E 132)*
Vand

Tryk:

Shellac,
Sort jernoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

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

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.
Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.
Æsken indeholder én flaske.

Brev

Brev af polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).
Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.
Pakkestørrelse med 5 eller 20 hårde kapsler forseglet enkeltvist 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 Temozolomide Sandoz 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. Utsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 14,6 mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og en gul hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "20".

Hver kapsel er ca. 11,4 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, common toxicity criteria) for ikke-hæmatologisk toksicitet $\leq$ Grad 1 (undtagen 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilital	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilital (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilital	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regimen bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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 for 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim.

Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 trombocyttallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocyttallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 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 ^c , 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, hedeestigninger
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, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, bryst smerter, 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 leverenzym ^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, øjenssygdom

^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 leverenzym^j

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægning af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og thrombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 hjernestammegliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om der er begrænsede data, 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/m^2 (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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

Virkningsmekanisme

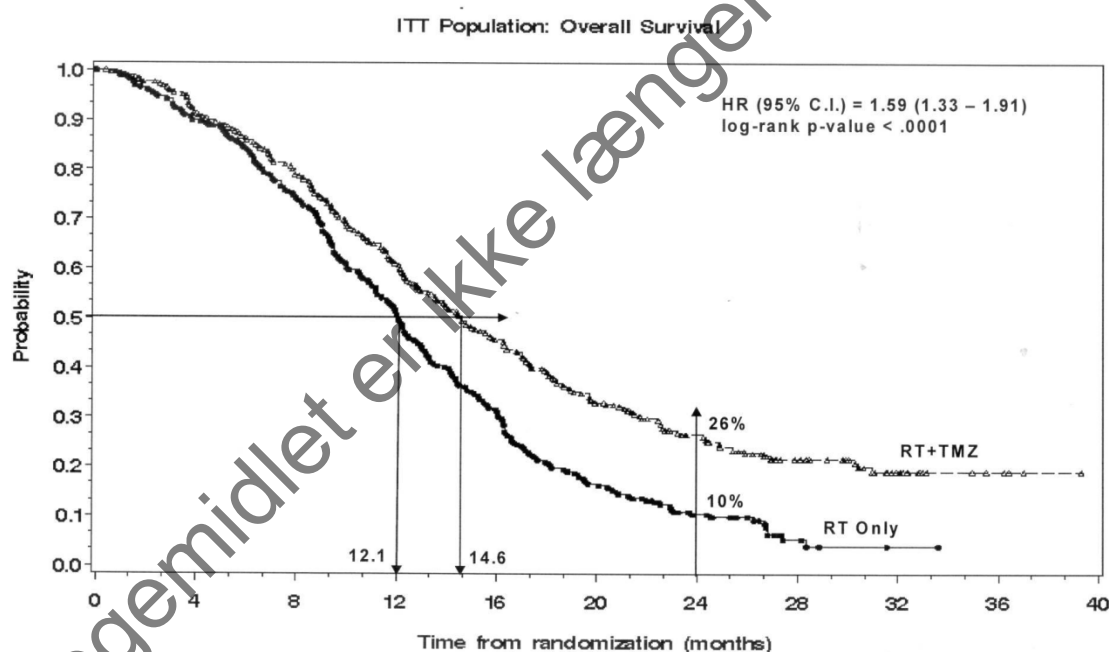
Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O^6 -positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7 -positionen. Cytotoxiske læsioner, der 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 kun strålebehandling (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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

TMZ blev administreret som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med kun strålebehandling, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling. Hazard rate (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 kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS)

defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytom ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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-(triazin-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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjernebarrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske forsøg, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytstal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:
Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Vand

Tryk:

Shellac,
Sort jernoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

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

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.
Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.
Æsken indeholder en flaske.

Brev

Brev i polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).
Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.
Pakkestørrelse 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 hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomide Sandoz 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. Utsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 73 mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og en lyserød hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "100".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, common toxicity criteria) for ikke-hæmatologisk toksicitet $\leq$ Grad 1 (undtagen 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilial	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilial (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilial	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regimen bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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 for 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim.

Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 trombocyttallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocyttallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 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 ^c , 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, hedeestigninger
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, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, bryst smerter, 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 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 Cushingoid symptomer, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsforstyrrelse, øjenssygdom

^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

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægn af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, inklusive herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 hjernestammegliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om der er begrænsede data, 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/m^2 (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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkylerende midleralkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

Virkningsmekanisme

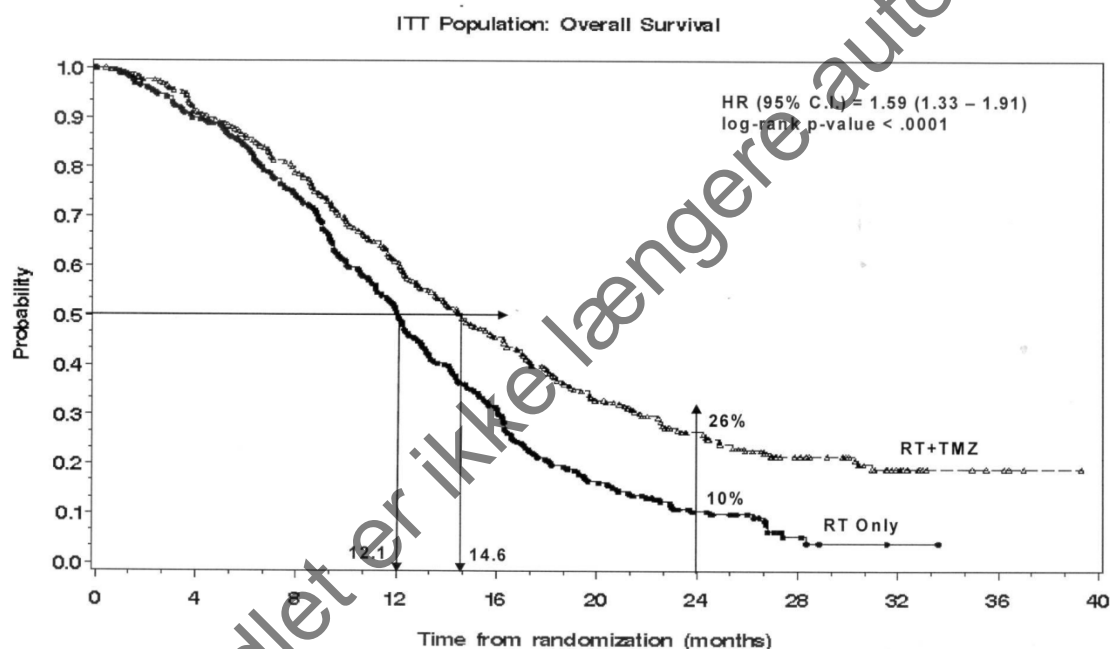
Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O^6 -positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7 -positionen. Cytotoxiske læsioner, der 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 kun strålebehandling (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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

TMZ blev administreret som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med kun strålebehandling, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling. Hazard rate (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 multifforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multifforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytom ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjerne-barrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske forsøg, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytaltal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:

Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Rød jernoxid (E 172)

Vand

Tryk:

Shellac,

Sort jernoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.

Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.

Æsken indeholder én flaske.

Brev

Brev i polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).

Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.

Pakkestørrelse 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 hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomide Sandoz 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. Utsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 102,2mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og, en gennemsigtig blå hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "140".

Hver kapsel er ca. 19.3 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, common toxicity criteria) for ikke-hæmatologisk toksicitet = Grad 1 (undtagen 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilial	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilial (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilial	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regimen bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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 for 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim.

Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 trombocyttallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocyttallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 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 ^c , 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, hedeestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens [†] , interstitiel 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, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerte, impotens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Feber, influenzalignende symptomer, asteni, alment ubehag, smerte, ødem, perifert ødem ⁱ
Ikke almindelig:	Forværret tilstand, rigor, ansigtsødem, misfarvet tunge, tørst, tandlidelse
Undersøgelser	
Almindelig:	Forhøjede leverenzym ^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 Cushingoid symptomer, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsforstyrrelse, øjenssygdom

^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 leverenzym^j

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægn af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, inklusive herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev behandlet for malignt gliom. Dette medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % og 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 hjernestammegliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om der er begrænsede data, 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/m^2 (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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

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 O^6 -positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7 -positionen. Cytotoxiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyladduktet.

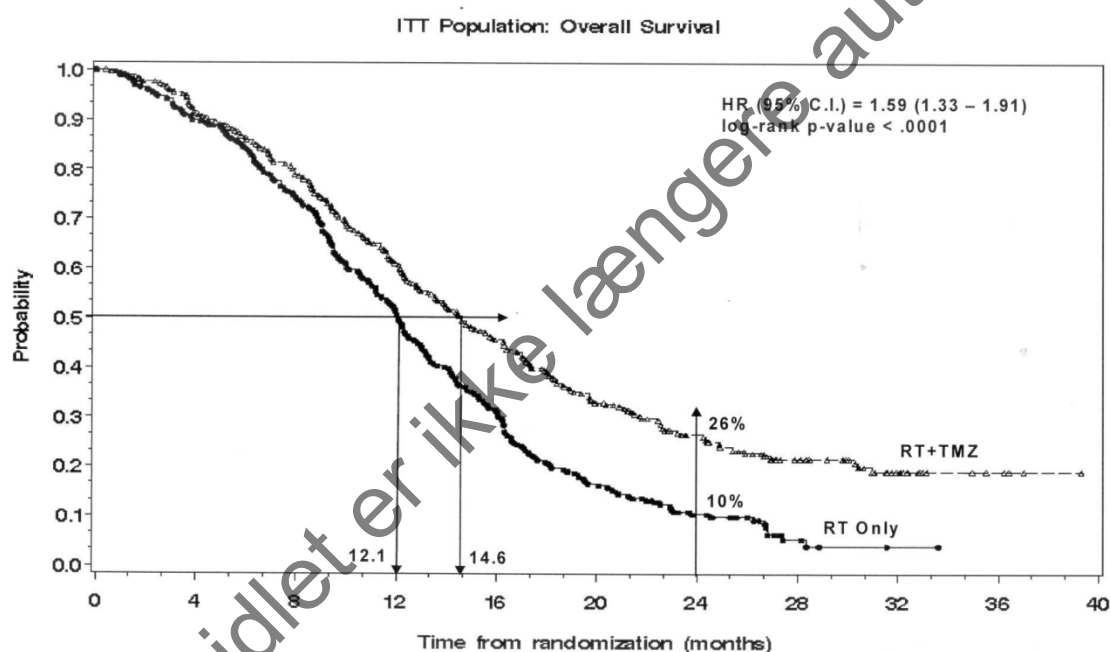
Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

I alt 573 patienter blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller kun strålebehandling (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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

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

Hazard rate (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 kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjerne-barrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Indigotin (E 132)*

Vand

Tryk:

Shellac,

Sort jernoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.

Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.

Æsken indeholder én flaske.

Brev

Brev i polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).

Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.

Pakkestørrelse 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 hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomide Sandoz 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. Utsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 131,4 mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og bund, en rødbrun hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "180".

Hver kapsel er ca. 19.3 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, common toxicity criteria) for 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilital	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilital (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilital	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regimen bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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 for 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim.

Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 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 ^c , 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, hedeestigninger
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, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerte, 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 leverenzym ^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 Cushingoid symptomer, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsforstyrrelse, øjenssygdom

^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 leverenzym^j

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægn af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev behandlet for malignt gliom. Dette medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % og 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 der er begrænsede data, 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/m^2 (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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkylerende midler/alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

Virkningsmekanisme

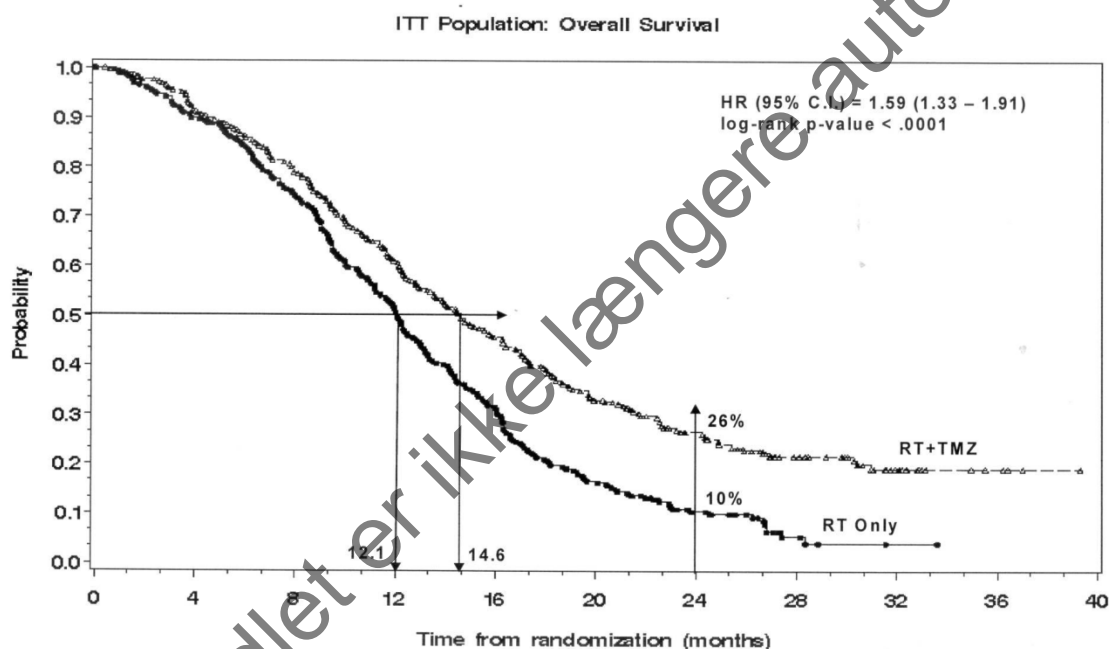
Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O^6 -positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7 -positionen. Cytotoxiske læsioner, der 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 kun strålebehandling (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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

TMZ blev administreret som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med kun strålebehandling, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling. Hazard rate (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 multifforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multifforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjerne-barrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske forsøg, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytaltal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

Rød Jernoxid (E 172)

Vand

Tryk:

Shellac,

Sort jernoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.

Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.

Æsken indeholder én flaske.

Brev

Brev i polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).

Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.

Pakkestørrelse 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 hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomide Sandoz 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. Utsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 182,5 mg Lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

De hårde kapsler har en hvid krop og en hvid hætte og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "250".

Hver kapsel er ca. 21,4 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temozolomide Sandoz er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz administreres samtidig med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier med monoterapi med temozolomid (TMZ) (monoterapi-fase).

Konkomitant fase

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m² dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy administreret 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 neutrofiltal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- almindelige toksicitetskriterier (CTC, common toxicity criteria) for 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.

Tabel 1. Afbrydelse eller seponering af TMZ-dosis under konkomitant strålebehandling og TMZ		
Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut neutrofilital	$\geq 0,5$ 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 alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af 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 alopeci, kvalme og opkastning), det absolutte neutrofilital (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltallet 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 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 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.

Tabel 2. TMZ-dosisniveauer ifm. monoterapi		
Dosisniveau	TMZ Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	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

Tabel 3. Reduktion eller seponering af TMZ-dosis under monoterapi		
Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosisniveau ^a	Seponer TMZ
Absolut neutrofilital	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosisniveau er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet.
- den samme Grad 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen 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 kemoterapi, er den initiale dosis 150 mg/m² én gang dagligt og denne dosis skal i den anden serie øges til 200 mg/m² én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4)

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved tilbagevendende 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 tilgængelige data vedrørende 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 en hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, 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

Temozolomide Sandoz 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

Opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) er blevet observeret under behandling med TMZ (se afsnit 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-pneumonia

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i et pilotforsøg af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regimen (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 dosisregimen. Uanset regime bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Tilfælde af dødeligt åndedrætssvigt er set hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Hepatitisreakivering på grund af hepatitis B-virus (HBV), der i visse tilfælde er resulteret i dødsfald, er blevet rapporteret. Eksperter i leversygdomme bør konsulteres før behandling påbegyndes af patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom). Under behandling bør patienterne overvåges og administreres 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 for 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, herunder 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 administration af TMZ.

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis i den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapifasen.

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, herunder 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 sulfamethoxazol/trimethoprim.

Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldt: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 trombocyttallet $> 100 \times 10^9/l$. Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$, eller trombocyttallet er $< 50 \times 10^9/l$ i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et Dosistrin (se pkt. 4.2).

Dosistrinerne 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 særlig 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 arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige 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 Temozolomide Sandoz indgives uden føde.

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

Der er ikke udført forsøg til bestemmelse af 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 non-kliniske forsøg udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m² TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide Sandoz bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet bør overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om TMZ udskilles i human mælk. Amning skal ophøre 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 forsøg

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 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 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 ^c , 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, hedeestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens [†] , interstitiel 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, 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, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerte, 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 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 Cushingoid symptomer, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsforstyrrelse, øjenssygdom

^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

Laboratorieresultater

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoxiske stoffer, herunder TMZ, blev observeret. Ved sammenlægn af unormale laboratorieværdier og bivirkninger på tværs af behandlingsfaserne med konkomitant behandling og monoterapi blev der observeret neutrofile abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder neutropeni-bivirkninger, hos 8 % af patienterne. Trombocyt-abnormiteter af Grad 3 eller Grad 4, herunder trombocytopeni-bivirkninger, blev set hos 14 % af de patienter, der fik TMZ.

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Trombocytopeni og neutropeni af Grad 3 eller 4 forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, som blev 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 forsøg var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrofiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, og trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 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 hjernestammegliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om der er begrænsede data, 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/m^2 (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 rapporteret om patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end de 5 behandlingsdage (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: Andre alkylerende midleralkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX03.

Virkningsmekanisme

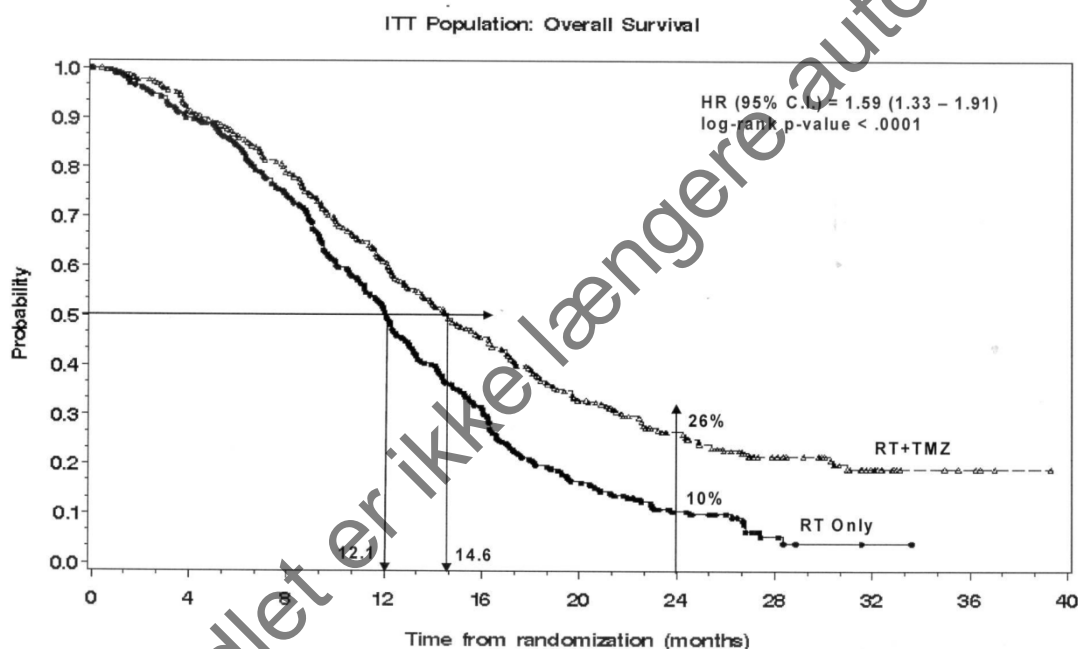
Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O^6 -positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N^7 -positionen. Cytotoxiske læsioner, der 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 kun strålebehandling (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 serie af 28 dages varighed i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik kun strålebehandling. Forebyggende behandling mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) var påkrævet under strålebehandling og konkositant TMZ behandling.

TMZ blev administreret som salvage-behandling i opfølgingsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med kun strålebehandling, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling. Hazard rate (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 kun strålebehandling (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 performance 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

Dataene vedrørende den kliniske effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske forsøg med oral TMZ. Den ene var et non-komparativt forsøg hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var et randomiseret aktiv-kontrolleret forsøg med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge forsøg var det primære endpoint progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I det non-komparative forsøg 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 det randomiserede, aktiv-kontrollerede forsøg var PFS efter 6 måneder 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 procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, blev der registreret en forbedring hos patienter med en KPS ≥ 80 .

Dataene vedrørende tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom dataene vedrørende tiden til forværring af performance status (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 point). Medianen for tiden til progression for 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 astrocytom

I et prospektivt multicenterforsøg i fase II til vurdering af sikkerheden ved og effekten af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var PFS efter 6 måneder 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for den samlede overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, 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 for hændelsesfri 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 en radiologisk objektiv 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 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev administreret 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 alkyleringsmiddel. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O⁶- og N⁷-positionen i guanin. I forhold til AUC for TMZ er eksponeringen for MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC 1,8 timer ligesom for TMZ.

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (den gennemsnitlige tid er mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af ¹⁴C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ¹⁴C over 7 dage post-dosis 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-forsøg hos mennesker samt non-kliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blod-hjerne-barrieren 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 populationer

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasmaclearance af TMZ var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I et separat farmakokinetisk forsøg var den plasma-farmakokinetiske profil 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført toksicitetsforsøg med en enkelt serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) samt 3 og 6 serier 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 retinal degeneration. Da de pågældende doser for retinal degeneration imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen sammenlignelig effekt er set i kliniske forsøg, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkyleringsmiddel. 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 trombocytal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, herunder brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, blev observeret i et rotteforsøg med 6 serier, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i forsøg 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 alkyleringsmiddel.

Resultaterne af Ames/Salmonellas test og kromosomaberrationstest i humane perifere blodlymfocytter (HPBL) viste en positiv mutagenicitetsrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Vandfri lactose

Kolloid vandfri silica

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskal:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Vand

Tryk:

Shellac,

Sort jernoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske

Type III-flasker af brunt glas med børnesikret polypropylen-låg indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.

Flaskerne indeholder et tørremiddel i pose.

Æsken indeholder én flaske.

Brev

Brev i polyester/aluminium/polyethylen (PET/alu/PE).

Hvert brev indeholder 1 hård kapsel.

Pakkestørrelse 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 hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovenien

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.

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere 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. 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere 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. 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere 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. 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere 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. 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere 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. 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FLASKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel i breve
20 x 1 hård kapsel 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel in breve
20 x 1 hård kapsel in 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel in breve
20 x 1 hård kapsel in 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel in breve
20 x 1 hård kapsel in 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. Utsigtet 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel in breve
20 x 1 hård kapsel in 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. Utsigtet 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE INDEHOLDENDE BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Sandoz 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 yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hård kapsel in breve
20 x 1 hård kapsel in 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 eller næse.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Temozolomide Sandoz 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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler
temozolomid

Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 hård kapsel

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler

Temozolomide Sandoz 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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen 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.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

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

Temozolomide Sandoz anvendes til behandling af specifikke former for hjernesvulster:

- hos voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme (hjernesvulster). Temozolomide Sandoz bruges først sammen med strålebehandling (behandlingsfase med samtidig behandling med strålebehandling og lægemiddel) og efterfølgende alene (behandlingsfase med kun ét lægemiddel).
- hos børn i alderen 3 år og ældre og voksne patienter med malignt (ondartet) gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temozolomide Sandoz bruges til behandling af disse svulster, hvis de vender tilbage eller bliver værre efter standardbehandlingen.

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

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Temozolomide Sandoz

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Temozolomide Sandoz.

- da du skal observeres tæt for udviklingen af en alvorlig form for lungebetændelse kaldet *Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP)*. Hvis du er en nydiagnosticeret patient (glioblastoma multiforme), får du muligvis Temozolomide Sandoz i 42 dage i kombination med strålebehandling. I så fald vil din læge også udskrive medicin, der kan hjælpe med at forebygge denne form for lungebetændelse.
- hvis du nogensinde har fået konstateret eller på nuværende tidspunkt har en hepatitis B-infektion. Dette skyldes, at temozolomid kan forårsage reaktivering af hepatitis B, hvilket i visse tilfælde kan være dødeligt. Patienter vil blive grundigt undersøgt af egen læge for tegn på denne infektionstype før behandlingen påbegyndes.
- hvis du har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer og blodplader eller problemer med blodets styrkning før behandling, eller hvis du udvikler dem under behandlingen. Din læge kan i alvorlige tilfælde være nødsaget til at mindske dosis af din medicin, afbryde, stoppe eller ændre din behandling. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med Temozolomide Sandoz. Du kan også have behov for en anden behandling. Du vil regelmæssigt få undersøgt dit blod under behandlingen for at følge bivirkningerne af Temozolomide Sandoz på dine blodceller.
- da du kan have en lille risiko for andre ændringer i blodcellerne, herunder leukæmi.
- Hvis du har kvalme og/eller kaster op, hvilket er meget almindelige bivirkninger ved Temozolomide Sandoz (se punkt 4), kan din læge udskrive medicin (kvalmestillende) for at hjælpe med at forhindre opkastning.
Hvis du ofte kaster op før eller under behandlingen, så spørg din læge om, hvornår du helst skal tage Temozolomide Sandoz, indtil opkastningen er under kontrol. Hvis du kaster op efter at have indtaget din dosis, skal du ikke tage en anden dosis samme dag.
- Hvis du udvikler feber eller infektionssymptomer, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du er ældre end 70 år, kan du være mere modtagelig over for infektioner eller have øget tendens til at få blå mærker og bløde.
- Hvis du har problemer med leveren eller nyrerne, skal din dosis af Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz.

Brug af anden medicin sammen med Temozolomide Sandoz

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

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 din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det skyldes, at du ikke må tage Temozolomide Sandoz under graviditet, medmindre det er klart angivet af din læge.

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

Du skal stoppe med at amme, mens du behandles med Temozolomide Sandoz.

Frugtbarhed hos mænd

Temozolomide Sandoz 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 du tager Temozolomide Sandoz, kan du føle dig træt eller søvnig. I så fald må du ikke føre motorkøretøj eller cykle eller betjene værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan dette lægemiddel påvirker dig (se punkt 4).

Temozolomide Sandoz indeholder lactose og natrium

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

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

3. Sådan skal du tage Temozolomide Sandoz

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

Dosis og varighed af behandlingen

Din læge vil fastsætte den præcise dosis Temozolomide Sandoz til dig. Den er baseret på din størrelse (højde og vægt), og om du har en tilbagevendende svulst, og hvorvidt du tidligere har fået kemoterapi. Du vil eventuelt få ordineret anden medicin (kvalmestillende), der skal tages før og/eller efter, at du har taget Temozolomide Sandoz for at undgå eller regulere kvalme og opkastning.

Patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

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

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

Under konkomitant-fasen vil din læge starte behandlingen med en dosis Temozolomide Sandoz på 75 mg/m² (sædvanlig dosis). Du skal tage denne dosis hver dag i 42 dage (i op til 49 dage) i kombination med strålebehandling. Dosen af Temozolomide Sandoz kan udskydes eller afbrydes, afhængig af dine blodtal og af, hvordan du tåler medicinen under den konkomitante fase.

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

Derefter skal du påbegynde monoterapi-fasen.

Under monoterapi-fasen vil dosis og måden, du tager Temozolomide Sandoz på, være anderledes. Din læge vil fastsætte din eksakte dosis. Der kan være op til 6 behandlingsperioder (cykler). Hver kan vare op til 28 dage. Du vil tage din 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 du have 23 dage uden Temozolomide Sandoz. Dette giver i alt en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. Du vil igen tage Temozolomide Sandoz én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temozolomide Sandoz. Dosen af Temozolomide Sandoz kan blive justeret, udskudt eller afbrudt afhængig af dit blodtal, og hvordan du tåler din medicin under hver behandlingscyklus.

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

En behandlingscyklus med Temozolomide Sandoz varer 28 dage.

Du vil tage Temozolomide Sandoz alene én gang dagligt i de første 5 dage. Denne daglige dosis afhænger af, om du tidligere har modtaget kemoterapi.

Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil din første dosis af Temozolomide Sandoz være på 200 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage. Hvis du tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, vil din første dosis af Temozolomide Sandoz være på 150 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage.

Derefter vil du have 23 dage uden Temozolomide Sandoz. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. Du skal igen tage Temozolomide Sandoz én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temozolomide Sandoz.

Før hver ny behandlingscyklus vil dit blod blive undersøgt for, om dosen af Temozolomide Sandoz skal justeres. Afhængig af resultaterne af blodprøverne vil din læge justere dosen til næste cyklus.

Sådan tages Temozolomide Sandoz

Tag den ordinerede dosis af Temozolomide Sandoz én gang dagligt, helst på samme tidspunkt hver dag.

Tag kapslerne på tom mave; for eksempel mindst en time før du planlægger at spise 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 du undgå, at pulveret kommer i kontakt med hud, øjne og næse. Hvis du ved et uheld får noget på huden, i øjnene eller næsen, skal området skylles med vand.

Afhængig 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 på kapslens hætte er forskellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Kapslens farve
Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler	grøn
Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler	gul
Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler	pink
Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler	blå
Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler	rødbrun
Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler	hvid

Du bør sikre dig, at du fuldt ud forstår og kan huske følgende:

- Hvor mange kapsler du skal tage hver doseringsdag. Bed din læge eller apoteket om skrive det ned (herunder farve).
- Hvilke dage, der er dine doseringsdage.

Gennemgå doseringen med din læge, hver gang du starter på en ny cyklus, da den kan være forskellig fra den sidste cyklus.

Tag altid Temozolomide Sandoz nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Det kan have alvorlige konsekvenser for helbredet, hvis der sker fejl i måden, hvorpå du tager denne medicin.

Hvis du har taget for meget Temozolomide Sandoz

Hvis du ved en fejl tager flere kapsler med Temozolomide Sandoz end foreskrevet, skal du straks kontakte din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Temozolomide Sandoz

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

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

4. Bivirkninger

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

Kontakt øjeblikkeligt din læge, hvis du 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 Temozolomide Sandoz kan give et fald i antallet af visse typer blodceller. Det kan betyde, at du lettere får blå mærker eller blødning, anæmi (mangel på røde blodlegemer), 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 type anæmi (aplastisk anæmi). Din læge vil regelmæssigt undersøge dit blod for eventuelle ændringer, og vil

afgøre, om det er nødvendigt med en bestemt behandling. I visse tilfælde vil din dosis af Temozolomide Sandoz blive nedsat, eller din behandling vil blive stoppet.

Andre indberettede bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

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

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner, infektioner i munden, sårinfektion
- fald i antallet af blodceller (neutropeni, thrombocytopeni, lymfopeni)
- allergisk reaktion
- øget blodsukker
- 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 leverenzymmer
- vægttab, vægtøgning
- stråleskader.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- hjerneinfektioner (meningoencephalitis herpetica), herunder tilfælde med dødelig udgang
- 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, hedsure
- 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, udeblivende eller kraftige menstruationer, brystsmerte, seksuel impotens
- skælven, hævelse i ansigt, misfarvning af tungen, tørst, tandlidelser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, 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. Utsigtet 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 yderpakning.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brev

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Temozolomide Sandoz indeholder

- Aktivt stof, temozolomid.

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

- Øvrige indholdsstoffer:

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), indigotin (E 132), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), indigotin (E 132), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler

- *kapselindhold:* vandfri lactose, kolloid vandfri silica, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre.
- *kapselskal:* gelatine, titandioxid (E 171), vand.
- *blæk:* shellac, sort jernoxid (E 172), kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Flaske

De hårde kapsler leveres i brune glasflasker (Type III-glas) med børnesikret polypropylen-låg. Hver flaske indeholder 5 eller 20 kapsler. Flaskerne indeholder også en pose med tørremiddel. Fjern ikke tørremidlet fra flasken. Må ikke synkes.

Brev

Alle hårde kapsler (kapslerne) er pakket enkeltvist i breve. Hver æske indeholder 5 eller 20 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Temozolomide Sandoz 5 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en **grøn hætte** og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "5".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

Temozolomide Sandoz 20 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en **gul hætte**, som er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "20".

Hver kapsel er ca. 11,4 mm lang.

Temozolomide Sandoz 100 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en **lyserød hætte** og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "100".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

Temozolomide Sandoz 140 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en gennemsigtig **blå hætte** og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "140".

Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

Temozolomide Sandoz 180 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en **rødbrun hætte** og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "180".

Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

Temozolomide Sandoz 250 mg hårde kapsler

De hårde kapsler har en hvid krop og en **hvid hætte** og er præget med sort blæk. Hætten bærer et tryk med "TMZ". Kroppen bærer et tryk med "250".

Hver kapsel er ca. 21,4 mm lang.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovenien

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens

срр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: '+359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

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

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42

regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
+45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 2999
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret