

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Temomedac 5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid (temozolomide).

Temomedac 20 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid (temozolomide).

Temomedac 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid (temozolomide).

Temomedac 140 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid (temozolomide).

Temomedac 180 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid (temozolomide).

Temomedac 250 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid (temozolomide).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Temomedac 5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 87 mg vandfri lactose.

Temomedac 20 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 72 mg vandfri lactose og Sunset Yellow FCF (E 110).

Temomedac 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 84 mg vandfri lactose.

Temomedac 140 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 117 mg vandfri lactose.

Temomedac 180 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 150 mg vandfri lactose.

Temomedac 250 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 209 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Temomedac 5 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 16 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i grøn tryksværte på hættten og med "T 5 mg" i grøn tryksværte på bunden.

Temomedac 20 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 18 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i orange tryksværte på hættten og med "T 20 mg" i orange tryksværte på bunden.

Temomedac 100 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 20 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i pink tryksværte på hættten og med "T 100 mg" i pink tryksværte på bunden.

Temomedac 140 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 22 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i blå tryksværte på hættten og med "T 140 mg" i blå tryksværte på bunden.

Temomedac 180 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 22 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i rød tryksværte på hættten og med "T 180 mg" i rød tryksværte på bunden.

Temomedac 250 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (længde ca. 22 mm) har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i sort tryksværte på hættten og med "T 250 mg" i sort tryksværte på bunden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temomedac er indiceret til behandling af:

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

4.2 Dosering og administration

Temomedac 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

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

Konkomitant fase

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

- absolut antal neutrofile (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC, kriterium for gradering af bivirkninger) 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.

Toksicitet	TMZ-afbrydelse ^a	TMZ-seponering
Absolut antal neutrofile	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytaltal	≥ 10 og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtaget alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapi-fase

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af monoterapibehandling. 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), absolut antal neutrofile (ANC) er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytaltal er $\geq 100 \times 10^9/l$. Hvis dosen ikke blev forøget ved serie 2, bør stigning ikke ske i de følgende serier. Når dosis en gang er steget, bibeholdes den på 200 mg/m^2 pr. dag i de første 5 dage af hver følgende serie, undtagen hvis der forekommer toksicitet. Dosisreduktioner og seponeringer under monoterapi-fasen bør ske i henhold til Tabel 2 og 3.

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

Dosistrin	TMZ-dosis (mg/m ² /dag)	Bemærkninger
-1	100	Reduktion på grund af tidligere toksicitet
0	150	Dosis under serie 1
1	200	Dosis under serie 2 - 6 ved fravær af toksicitet

Toksicitet	Reducer TMZ med 1 dosistrin ^a	Seponer TMZ
Absolut antal neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fodnote b
Trombocytaltal	$< 50 \times 10^9/l$	Se fodnote b
CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtaget alopeci, kvalme, opkastning)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-dosistrin er anført i tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

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

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

En behandlingsserie består af 28 dage. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi,

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

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

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

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

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

Ældre patienter

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

Administration

Temomedac 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 dacarbazin (DTIC).

Svær myelosuppression (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Opportunistiske infektioner og reaktivering af infektioner

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

Pneumocystis jirovecii-lungebetændelse

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i en pilotundersøgelse af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii*-lungebetændelse (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der

får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regime (med højst 49 dage) uafhængigt af lymfocytaltal. Hvis der forekommer lymfopeni, skal de fortsætte den forebyggende behandling, indtil bedring af lymfopeni til grad ≤ 1 .

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

HBV

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

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.

Hepatotoksicitet

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

Malignitet

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

Antiemetisk behandling

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

Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis af den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under 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, inklusive vedvarende pancytopeni, hvilket kan resultere i aplastisk anæmi, som i visse tilfælde har haft dødeligt udfald. I

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

Pædiatrisk population

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

Ældre patienter (> 70 år)

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

Kvindelige patienter

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

Mandlige patienter

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Yderligere oplysninger for Temomedac 20 mg hårde kapsler

Hjælpestoffet Sunset Yellow FCF (E 110), der findes i kapselskallen, kan fremkalde allergiske reaktioner.

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 Temomedac indgives uden føde.

På basis af en analyse af populationsfarmakokinetik i fase II-undersøgelser, ændrede samtidig

anvendelse af dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, H₂-receptorantagonister eller phenobarbital ikke udskillelsen af TMZ. Samtidig indtagelse af valproat var forbundet med et lille, men statistisk signifikant fald i TMZ-clearance.

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

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Kvinder i den fertile alder

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

Mandlig fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Erfaringer fra kliniske undersøgelser

Hos patienter 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 $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter 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

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid</i>	
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 ^c , synsfeltdefekt, dobbeltsyn, øjensmerte
Ikke almindelig:	Nedsat synsskarphed, tørre øjne
Øre og labyrnt	
Almindelig:	Døvhed ^f , svimmelhed, tinnitus, ørepine ^g
Ikke almindelig:	Nedsat hørelse, lydoverfølsomhed, mellemørebetændelse
Hjerte	
Ikke almindelig:	Hjertebanken
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Blødning, lungeemboli, dyb venøs trombose, hypertension
Ikke almindelig:	Hjerneblødning, rødmen, hedestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens [†] , interstitiel pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, næsetæthed
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, obstipation, kvalme, opkastning
Almindelig:	Stomatitis, abdominalsmerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Ikke almindelig:	Opsvulmet abdomen, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, 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)

Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid

Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerte, muskuloskeletale smerter, myalgi
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerte, impotens
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

^k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

[†] Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

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

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultater

Grad 3- eller 4-trombocytopeni og neutropeni forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af patienterne

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

Køn

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

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler - Andre alkylere midler, ATC-kode: L01A X 03

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC's cytotoxiske effekt formodes primært at

skyldes alkyleringen ved O⁶-positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N⁷-positionen. Cytotoksiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyladduktet.

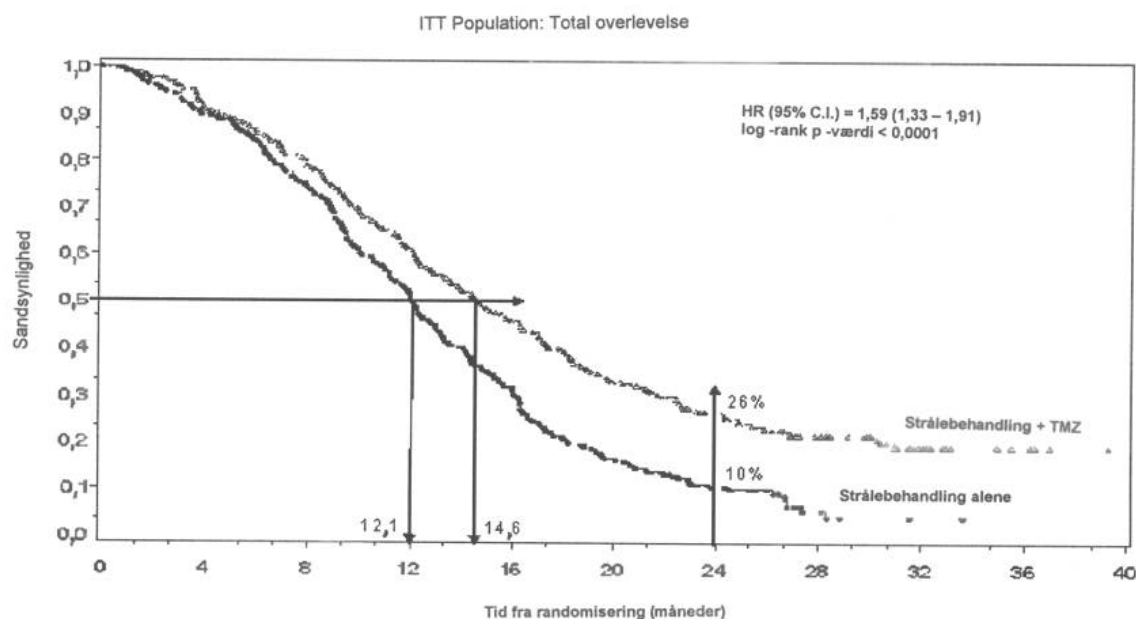
Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

Data for klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status

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

I den randomiserede aktive kontrollerede undersøgelse var 6 måneders PFS signifikant større for TMZ end for procarbazin (henholdsvis 21 % versus 8 % - chi-square $p = 0,008$) med median PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank $p = 0,0063$). Den mediane overlevelse var 7,34 og 5,66 måneder for henholdsvis TMZ og procarbazin (log rank $p = 0,33$). Efter 6 måneder var andelen af overlevende patienter signifikant større i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med procarbazingruppen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos patienter med tidligere kemoterapi, blev en forbedring registreret hos patienter med en KPS \geq 80.

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

Tilbagevendende anaplastisk astrocytoma

I en multicenter, prospektiv fase II-undersøgelse, der vurderede sikkerhed og effekt af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var 6 måneders PFS 46 %. Den mediane PFS var 5,4 måneder. Median samlet overlevelse var 14,6 måneder. Responsrate, baseret på den centrale reviewers vurdering, var 35 % (13 CR og 43 PR) for intent-to-treat populationen (ITT) $n = 162$. Stabil sygdom blev rapporteret hos 43 patienter. Den 6 måneders hændelses-frie overlevelse for ITT populationen var 44 % med en median event-fri overlevelse på 4,6 måneder, hvilket var i lighed med resultaterne for den progressionsfri overlevelse. For populationen med vurderbar histologi var resultaterne for effekten tilsvarende. Opnåelse af radiologisk objektive 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 givet daglig i 5 dage hver 28. dag. Tolerancen over for TMZ er som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

Efter peroral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og maksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (gennemsnitstider mellem 0,5 og 1,5 time). Efter peroral administration af

^{14}C -mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af ^{14}C over 7 dage 0,8 %, hvilket tyder på fuldstændig absorption.

Fordeling

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

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

Elimination

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

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

Særlige patientgrupper

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lactose, vandfri
Natriumstivelsesglycolat type A
Silica kolloid, vandfri
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatin
Titandioxid (E 171)

Tryk

Temomedac 5 mg hårde kapsler

Shellac
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Indigotin I (E 132)

Temomedac 20 mg hårde kapsler

Shellac
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)
Sunset Yellow FCF (E 110)

Temomedac 100 mg hårde kapsler

Shellac
Propylenglycol
Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Temomedac 140 mg hårde kapsler

Shellac
Propylenglycol
Indigotin I (E 132)

Temomedac 180 mg hårde kapsler

Shellac
Propylenglycol
Rød jernoxid (E 172)

Temomedac 250 mg hårde kapsler

Shellac
Sort jernoxid (E 172)
Propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Hold flasken tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske med hvidt børnesikret polypropylenlåg med en induktionsforsegling af polyethylen, indeholdende 5 eller 20 kapsler.

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 Temomedac 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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. januar 2010.

Dato for seneste fornyelse: 18. juli 2014.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

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

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

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

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)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temomedac 5 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG 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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/001
EU/1/09/605/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

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

Temomedac 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, Sunset Yellow FCF (E 110). Se indlægssedlen for mere information.

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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/003
EU/1/09/605/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temomedac 100 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/005
EU/1/09/605/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temomedac 140 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/007
EU/1/09/605/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 140 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temomedac 180 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/009
EU/1/09/605/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temomedac 250 mg hårde kapsler
temozolomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hårde kapsler
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 og næse.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold flasken tæt tillukket.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/605/011
EU/1/09/605/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Temomedac 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 5 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 20 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 100 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 140 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 180 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Temomedac 250 mg hårde kapsler
temozolomid
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 hårde kapsler
20 hårde kapsler

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

temozolomid (temozolomide)

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 Temomedac 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 Temomedac
3. Sådan skal du tage Temomedac
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Temomedac anvendes til behandling af patienter med specifikke former for hjernesvulster:

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Temomedac

Tag ikke Temomedac

- hvis du er allergisk over for temozolomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Temomedac (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 inkluderer kløende fornemmelse, åndenød eller hvesende åndedræt, hævelser i ansigtet, læber, tunge eller svælg.
- hvis antallet af visse former for blodceller er svært nedsat (myelosuppression), såsom antallet af de hvide blodlegemer og antallet af blodplader. Disse blodceller er vigtige i bekæmpelse af infektioner og for korrekt størkning 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 Temomedac,

- da du skal observeres tæt for udviklingen af en alvorlig form for lungebetændelse kaldet *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP). Er du nydiagnosticeret patient (glioblastoma multiforme) får du muligvis Temomedac i 42 dage i kombination med strålebehandling. I dette tilfælde vil din læge også udskrive medicin, der kan hjælpe med at forebygge denne form for lungebetændelse (PCP).
- hvis du nogensinde har haft eller ved at du kan have hepatitis B infektion. Dette skyldes, at Temomedac kan forårsage at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i nogle tilfælde. Din læge vil tjekke du for tegn på denne infektion, før behandlingen startes.
- hvis du har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer og blodplader eller problemer med blodets størkning før behandling eller udvikler dem under behandling. Din læge kan i disse tilfælde være nødsaget til at mindske dosis af din medicin, afbryde, stoppe eller ændre din behandling. Du kan også have behov for en anden behandling. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med Temomedac
- da du vil regelmæssigt få undersøgt dit blod under behandlingen for at følge Temomedacs bivirkninger på dine blodceller.
- du kan have en lille risiko for andre ændringer i blodcellerne, inklusive leukæmi.
- hvis du har kvalme og/eller kaster op, hvilket er meget almindelige bivirkninger ved Temomedac (se pkt. 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 Temomedac, indtil opkastningerne 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 Temomedac-dosis muligvis justeres.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Temomedac

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin; for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel. Det skyldes, at De ikke må tage Temomedac 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 Temomedac, og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Du skal stoppe med at amme, mens du behandles med Temomedac.

Frugtbarhed hos mænd

Temomedac 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 Temomedac, kan du føle dig træt eller søvngig. I så fald må du ikke køre bil/motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker

Dem (se pkt. 4).

Temomedac indeholder lactose

Temomedac indeholder lactose (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Temomedac indeholder natrium

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

Yderligere oplysninger for Temomedac 20 mg hårde kapsler

Hjælpestoffet Sunset Yellow FCF (E 110), der findes i kapselskallen, kan fremkalde allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Temomedac

Tag 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 rigtige dosis Temomedac for 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, du har taget Temomedac, for at undgå eller regulere kvalme og opkastning.

Patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

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

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

Under konkomitant-fasen vil din læge starte behandlingen med en dosis Temomedac på 75 mg/m² (sædvanlig dosis). Du vil tage denne dosis hver dag i 42 dage (op til 49 dage) i kombination med strålebehandling. Temomedac-dosen kan udskydes eller afbrydes afhængig af dit blodtal og hvordan du tåler din medicin 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 vil du påbegynde monoterapi-fasen.

Under monoterapi-fasen vil dosis og måden, du tager Temomedac 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 Temomedac alene 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 Temomedac. Dette giver i alt en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 vil den næste cyklus begynde. Du vil igen tage Temomedac én gang dagligt i 5 dage, efterfulgt af 23 dage uden Temomedac. Temomedac-dosen 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 multiforme eller anaplastisk astrocytoma), som kun tager Temomedac

En behandlingscyklus med Temomedac varer 28 dage.

Du vil tage Temomedac 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 Temomedac 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 Temomedac være på 150 mg/m² én gang dagligt i de første 5 dage. Derefter vil du have 23 dage uden Temomedac. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

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

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

Sådan tages Temomedac

Tag Deres ordinerede dosis af Temomedac hver dag, 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 De undgå, at pulveret kommer i kontakt med hud, øjne og næse. Hvis De ved et uheld får noget på huden, i øjnene eller næsen, skal området skylles med vand.

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

Styrke	Farve/mærkning
Temomedac 5 mg	to striber i grøn tryksværte på hættten og "T 5 mg" i grøn tryksværte på bunden
Temomedac 20 mg	to striber i orange tryksværte på hættten og "T 20 mg" i orange tryksværte på bunden
Temomedac 100 mg	to striber i pink tryksværte på hættten og "T 100 mg" i pink tryksværte på bunden
Temomedac 140 mg	to striber i blå tryksværte på hættten og "T 140 mg" i blå tryksværte på bunden
Temomedac 180 mg	to striber i rød tryksværte på hættten og "T 180 mg" i rød tryksværte på bunden
Temomedac 250 mg	to striber i sort tryksværte på hættten og "T 250 mg" i sort tryksværte på bunden

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

- hvor mange kapsler, du skal tage hver doseringsdag. Bed din læge eller apotek om at skrive det ned (inklusive farve).
- hvilke dage, der er dine doseringsdage.

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

Tag altid Temomedac 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 Temomedac

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

Hvis du har glemt at tage Temomedac

Tag den glemte dosis så snart som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du kontakte

din læge. 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 (krampes),
- feber,
- kulderystelser,
- kraftig hovedpine, som ikke går væk.

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

Andre indberettede bivirkninger er anført nedenfor:

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

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

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

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

- forhøjede leverenzzymer
- vægttab, vægtøgning
- stråleskader.

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

- hjerneinfektioner (meningoencephalitis herpetica), herunder tilfælde med dødelig udgang
- nye eller tilbagevendende cytomegalovirusinfektioner
- sårinfektioner
- 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
- tørre øjne
- forringet hørelse, mellemørebetændelse
- hjertebanken, hedeure
- oppustet mave, besvær med at kontrollere afføringen, hæmoroider, mundtørhed
- hepatitis (leverbetændelse) og leverskade (herunder dødeligt leversvigt), kolestase, forhøjet bilirubin
- blærer på kroppen eller i munden, skællende hud, hududslæt, smertefuld rødmen af huden, alvorlig udslæt med hævelser i huden (inkluderer håndfladerne og fødsålerne)
- øget førlsomhed over for sollys, nældefeber (kløende udslæt), øget svedtendens, ændring i hudfarve
- vandladningsbesvær
- vaginal blødning, vaginal irritation, udeblivende eller kraftige menstruationer, brystmerter, seksuel impotens
- skælven, hævelse i ansigt, misfarvning af tungen, tørst, tandlidelser.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

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

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Hold flasken tæt tillukket.

Tal med 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

Temomedac indeholder:

- Aktivt stof: Temozolomid.
Temomedac 5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 5 mg temozolomid.
Temomedac 20 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 20 mg temozolomid.
Temomedac 100 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 100 mg temozolomid.
Temomedac 140 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 140 mg temozolomid.
Temomedac 180 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 180 mg temozolomid.
Temomedac 250 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 250 mg temozolomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
kapselindhold:
vandfri lactose, vandfri silica kolloid, natriumstivelsesglycolat (type A), vinsyre, stearinsyre (se pkt. 2 "Temomedac indholder lactose").
kapselskal (inklusive tryksværte):
Temomedac 5 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), shellac, propylenglycol, indigotin (E 132), gul jernoxid (E 132).
Temomedac 20 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), shellac, propylenglycol, Sunset Yellow FCF (E 110).
Temomedac 100 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172), shellac, propylenglycol og gul jernoxid (E 172).
Temomedac 140 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), shellac, propylenglycol, indigotin (E 132).
Temomedac 180 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), shellac, propylenglycol, rød jernoxid (E 172).
Temomedac 250 mg hårde kapsler: gelatin, titandioxid (E 171), shellac, propylenglycol, sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Temomedac 5 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i grøn tryksværte på hættens og med "T 5 mg" i grøn tryksværte på bunden.

Temomedac 20 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i orange tryksværte på hættens og med "T 20 mg" i orange tryksværte på bunden.

Temomedac 100 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i pink tryksværte på hættens og med "T 100 mg" i pink tryksværte på bunden.

Temomedac 140 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i blå tryksværte på hættens og med "T 140 mg" i blå tryksværte på bunden.

Temomedac 180 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i rød tryksværte på hættens og med "T 180 mg" i rød tryksværte på bunden.

Temomedac 250 mg hårde kapsler har en uigennemsigtig hvid bund og hætte med to striber i sort tryksværte på hættens og med "T 250 mg" i sort tryksværte på bunden.

De hårde kapsler til peroral brug udleveres i ravfarvede glasflasker indeholdende 5 eller 20 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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