

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler  
Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler  
Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler  
Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler  
Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler  
Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 5 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 5 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 30,97 mg lactose.

### 20 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 20 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 18,16 mg lactose.

### 100 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 90,801 mg lactose.

### 140 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 140 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 127,121 mg lactose.

### 180 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 180 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 163,441 mg lactose.

### 250 mg, hårde kapsler

Hver hårde kapsel indeholder 250 mg temozolomide.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hårde kapsel indeholder 227,001 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

### 5 mg hård kapsel (kapsel)

Hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med grønt blæk. Hætten er påtrykt med '890'. Kroppen er præget med '5 mg' og to striber.

#### 20 mg hård kapsel (kapsel)

Hård gelatinekapsel med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med gult blæk. Hætten er påtrykt med '891'. Kroppen er påtrykt med '20 mg' og to striber.

#### 100 mg hård kapsel (kapsel)

Hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med lyserødt blæk. Hætten er påtrykt med '892'. Kroppen er påtrykt med '100 mg' og to striber.

#### 140 mg hård kapsel (kapsel)

Hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med blå blæk. Hætten er påtrykt med '929'. Kroppen er påtrykt med '140 mg' og to striber.

#### 180 mg hård kapsel (kapsel)

Hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med rødt blæk. Hætten er påtrykt med '930'. Kroppen er påtrykt med '180 mg' og to striber.

#### 250 mg hård kapsel (kapsel)

Hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med sort blæk. Hætten er påtrykt med '893'. Kroppen er påtrykt med '250 mg' og to striber.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Temozolomide SUN 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**

Temozolomide SUN 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 SUN 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/m<sup>2</sup> dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy indgivet i 30 fraktioner). Det anbefales ikke at foretage dosisreduktioner, men udskydelse eller seponering af TMZ-indgift bør overvejes hver uge i henhold til hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier. Indgift af TMZ kan fortsættes under den konkomitante periode på 42 dage (i op til 49 dage), hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

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

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

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

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

### *Monoterapi-fase*

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

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

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

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

a: TMZ dosistrin er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

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

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

En behandlingsserie består af 28 dage. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, indgives TMZ oralt i en dosis på 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> én gang dagligt stigende i den anden serie til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

### Særlige patientgrupper

#### *Pædiatrisk population*

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

#### *Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

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

#### *Ældre patienter*

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

### Administration

Temozolomid SUN hårde kapsler bør indtages fastende.

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Overfølsomhed over for decarbazin (DTIC).

Svær myelosuppression (se pkt. 4.4).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Opportunistiske infektioner og reaktivering af infektioner

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

### Meningoencephalitis herpetica

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

### Pneumocystis jirovecii-lungebetændelse

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

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

### Hepatotoksicitet

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

### Malignitet

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

### Antiemetisk behandling

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

### Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

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

### Patienter med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

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

## Laboratorieprøver

Patienter, der er blevet behandlet med TMZ, kan opleve myelosuppression, inklusive vedvarende pancytopeni, hvilket kan resultere i aplastisk anæmi, som i visse tilfælde har haft dødeligt udfald. I nogle tilfælde vanskeliggøres vurderingen af samtidig eksponering for lægemidler, der er associeret med aplastisk anæmi, herunder carbamazepin, phenytoin, og sulfamethoxazole/ trimethoprim. Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldte: ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  og trombocytaltal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . En fuldstændig blodtælling skal foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis) eller inden for 48 timer herefter, og ugentligt indtil ANC  $> 1.5 \times 10^9/l$  og trombocytaltallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Hvis ANC falder til  $< 1,0 \times 10^9/l$ , eller trombocytaltallet er  $< 50 \times 10^9/l$  i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et dosisniveau (se pkt. 4.2). Dosisniveauerne omfatter  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Den lavest anbefalede dosis er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Pædiatrisk population

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

## Ældre patienter (> 70 år)

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

## Kvindelige patienter

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

## Mandlige patienter

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

## Lactose

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

## **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 Temozolomid SUN indgives uden føde.

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

Ingen undersøgelser er udført for at bestemme TMZ's effekt på metabolisering eller elimination af andre lægemidler. Da TMZ imidlertid ikke metaboliseres i leveren samt udviser lav proteinbinding, er

det usandsynligt, at det vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik (se pkt. 5.2).

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse til gravide. I Non-kliniske undersøgelser udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomide SUN 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.

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

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid</i>	
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig:	Infektioner, herpes zoster, faryngitis <sup>a</sup> , oral candidiasis
Ikke almindelig:	Opportunistiske infektioner (inklusive PCP), sepsis <sup>†</sup> , meningoencephalitis herpetica <sup>†</sup> , CMV-infektion, reaktivering af CMV, hepatitis B-virus <sup>†</sup> , <i>herpes simplex</i> , reaktivering af infektion, sårinfektion, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer</b>	
Ikke almindelig:	Myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligne lidelser, inklusive myeloid leukæmi
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anæmi
Ikke almindelig:	Længerevarende pancytopeni, aplastisk anæmi <sup>†</sup> , pancytopeni, petekkier
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig:	Allergisk reaktion
Ikke almindelig:	Anafylaksi
<b>Det endokrine system</b>	
Almindelig:	Cushingoide symptomer <sup>c</sup>
Ikke almindelig:	Diabetes insipidus
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi
Ikke almindelig:	Hypokalæmi, forhøjet alkalisk fosfatase
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig:	Uro, amnesi, depression, angst, forvirring, insomni
Ikke almindelig:	Ændret opførsel, emotionel labilitet, hallucination, apati
<b>Nervesystemet</b>	
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 <sup>d</sup> , parestesi, søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor
Ikke almindelig:	Status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal lidelse, parosmi, unormal gang, hyperestesi, føleforstyrrelse, nedsat koordinationsevne
<b>Øjne</b>	
Almindelig:	Hemianopi, sløret syn, synslidelse <sup>e</sup> , synsfeltdefekt, dobbeltsyn, øjensmerte
Ikke almindelig:	Nedsat synsskarphed, tørre øjne
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig:	Døvhed <sup>f</sup> , svimmelhed, tinnitus, ørepine <sup>g</sup>
Ikke almindelig:	Nedsat hørelse, lydoverfølsomhed, mellemørebetændelse
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig:	Hjertebanken
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig:	Blødning, lungeemboli, dyb venøs trombose, hypertension
Ikke almindelig:	Hjerneblødning, rødmen, hedestigninger
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig:	Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste, øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig:	Respirationsinsufficiens <sup>†</sup> , interstitiel pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, næsetæthed
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig:	Diarré, obstipation, kvalme, opkastning
Almindelig:	Stomatitis, abdominalsmerter <sup>h</sup> , dyspepsi, dysfagi
Ikke almindelig:	Opsvulmet abdomen, fækal inkontinens, gastrointestinal lidelse, hæmorroider, mundtørhed
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig:	Leversvigt <sup>†</sup> , leverskade, hepatitis, kolestase, hyperbilirubinæmi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig:	Udslæt, alopeci

<i>Tabel 4. Bivirkninger hos patienter i behandling med temozolomid</i>	
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)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig:	Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, myalgi
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens
Ikke almindelig:	Dysuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig:	Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerter, impotens
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Feber, influenzalignende symptomer, asteni, alment ubehag, smerter, ødem, perifert ødem <sup>i</sup>
Ikke almindelig:	Forværret tilstand, rigor, ansigtsødem, misfarvet tunge, tørst, tandlidelse
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig:	Forhøjede leverenzym <sup>j</sup> , vægttab, vægtøgning
Ikke almindelig:	Forhøjet gamma-glutamyltransferase
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Almindelig:	Stråleskader <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Inkluderer faryngitis, faryngitis i næsesvælget, streptokok faryngitis

<sup>b</sup> Inkluderer gastroenteritis, viral gastroenteritis

<sup>c</sup> Inkluderer Cushingoide symptomer, Cushings syndrom

<sup>d</sup> Inkluderer neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati

<sup>e</sup> Inkluderer synsforstyrrelse, øjenssygdom

<sup>f</sup> Inkluderer døvhed, bilateral døvhed, neurosensorisk døvhed, unilateral døvhed

<sup>g</sup> Inkluderer øresmerter, ubehag i øret

<sup>h</sup> Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag

<sup>i</sup> Inkluderer perifert ødem, perifer hævelse

<sup>j</sup> Inkluderer forhøjet leverfunktionstest, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzym

<sup>k</sup> Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

<sup>†</sup> Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

## Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme

### *Laboratorieresultater*

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

## Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

### *Laboratorieresultater*

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

### *Køn*

I et observationsmateriale fra farmakokinetisk analyse af kliniske undersøgelser var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrophiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 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-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 mistænkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m<sup>2</sup> (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 X03.

#### Virkningsmekanisme

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

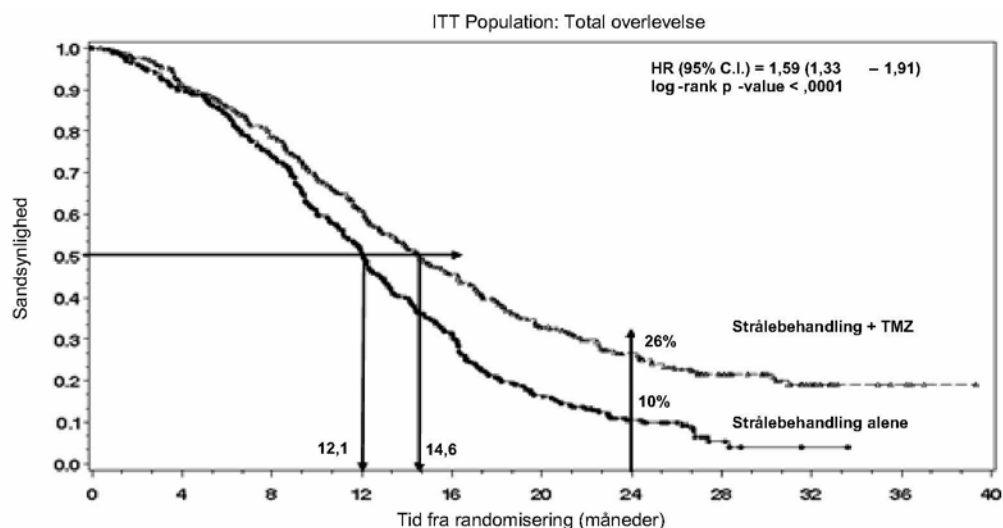
#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) på dag 1 - 5 i hver 28-dags-serie i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik strålebehandling alene. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) forebyggende behandling var påkrævet under strålebehandling og konkomitant TMZ behandling.

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

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



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

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

#### Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom

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

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

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 objektivt respons eller opretholdelse af progressionsfri status var kraftigt forbundet med opretholdt eller forbedret livskvalitet.

### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stof, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), et kendt mellemprodukt i purin- og nucleinsyrebiosyntesen, og til methylhydrazin, som menes at være det aktive alkylende stof. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> positionerne i guanin. I forhold til AUC af TMZ er eksponeringen til MTIC og AIC henholdsvis ~ 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 <sup>14</sup>C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af <sup>14</sup>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 non-kliniske 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 <sup>14</sup>C er renal udskillelse. Efter peroral administration genfindes cirka 5 % til 10 % af dosis uomdannet i urinen over 24 timer, og resten udskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) eller uidentificerede polære metabolitter.

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

### Særlige patientgrupper

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

Børn havde en højere AUC end voksne patienter. Den maksimalt tolererede dosis (MTD) var 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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-tarmkanalen og ved højere doser, der var dødelige hos 60 % til 100 % af de undersøgte rotter og hunde, forekom degeneration af retina. Størstedelen af toksiciteten viste tegn på at være reversibel med undtagelse af bivirkningerne på det mandlige reproduktionssystem og retina degenerationen. Da de pågældende doser for retina degenerationen imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen lignende effekt er set i kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

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

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### 5 mg hårde kapsler

##### Indhold af kapsel

Lactose

Natriumstivelsesglycolat (type B)

Vinsyre

Stearinsyre

##### Kapselskal

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

##### Tryksvæerte

Shellak

Propylenglycol

Gul jernoxid (E172)

Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133)

#### 20 mg hårde kapsler

##### Indhold af kapsel

Lactose

Natriumstivelsesglycolat (type B)

Vinsyre

Stearinsyre

##### Kapselskal

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat



Tryksværte  
Shellak  
Propylenglycol  
Gul jernoxid (E172)

100 mg hårde kapsler

Indhold af kapsel

Lactose  
Natriumstivelsesglycolat (type B)  
Vinsyre  
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine  
Titaniumdioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat

Tryksværte

Shellak  
Propylenglycol  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Titaniumdioxid (E171)

140 mg hårde kapsler

Indhold af kapsel

Lactose  
Natriumstivelsesglycolat (type B)  
Vinsyre  
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine  
Titaniumdioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat

Tryksværte

Shellak  
Propylenglycol  
Titaniumdioxid (E171)  
Blå 1/Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133)

180 mg hårde kapsler

Indhold af kapsel

Lactose  
Natriumstivelsesglycolat (type B)  
Vinsyre  
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine  
Titaniumdioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat

Tryksværte

Shellak

Propylenglycol  
Rød jernoxid (E172)

#### 250 mg hårde kapsler

##### Indhold af kapsel

Lactose  
Natriumstivelsesglycolat (type B)  
Vinsyre  
Stearinsyre

##### Kapselskal

Gelatine  
Titaniumdioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat

##### Tryksværte

Shellak  
Propylenglycol  
Sort jernoxid (E172)

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enhedsdoser i aluminium/aluminium-blisterpakker, bestående af en OPA-dannende [orienteret polyamid]/Aluminium/PVC [Polyvinylchlorid] film og et aftageligt låg af aluminiumsfolie med varmemeforseglende lak.

Pakkestørrelse: Blisterpakker pakkes i kartoner indeholdende 5 eller 20 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kapsler må ikke åbnes. Hvis en kapsel bliver beskadiget, skal kontakt mellem pulverindholdet og hud eller slimhinder undgås. Hvis Temozolomide SUN kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal det øjeblikkeligt vaskes grundigt med vand og sæbe.

Patienter skal anbefales, at kapsler skal holdes utilgængeligt for børn, fortrinsvist i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

### 5 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/013 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/014 (20 kapsler i blisterpakke)

### 20 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/015 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/016 (20 kapsler i blisterpakke)

### 100 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/017 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/018 (20 kapsler i blisterpakke)

### 140 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/019 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/020 (20 kapsler i blisterpakke)

### 180 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/021 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/022 (20 kapsler i blisterpakke)

### 250 mg hårde kapsler

EU/1/11/697/023 (5 kapsler i blisterpakke)  
EU/1/11/697/024 (20 kapsler i blisterpakke)

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

Dato for første markedsføringstilladelse : 13 juli 2011  
Dato for seneste fornyelse: 21. april 2016

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 VEDRØRENDE 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 (BLISTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 5 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.



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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/013 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/014 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER

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

Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 20 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/015 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/016 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER

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

Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 100 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/017 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/018 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER



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

Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 140 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/019 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/020 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER

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

Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 180 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/021 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/022 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER

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

Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler  
temozolomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hårde kapsel indeholder 250 mg temozolomide.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5x1 hårde kapsel  
20x1 hårde kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, men skal sluges hele. Hvis en kapsel beskadiges, skal du undgå kontakt med hud, øjne og næse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/697/023 (5 hårde kapsler)  
EU/1/11/697/024 (20 hårde kapsler)

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Temozolomide SUN 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**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler  
temozolomid  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

SUN Pharma logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 hårde kapsler  
20 hårde kapsler

**6. ANDET**

TRÆK HER

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler**  
**Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler**  
**Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler**  
**Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler**  
**Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler**  
**Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler**  
temozolomid

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Temozolomide SUN til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De 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 SUN
3. Sådan skal du tage Temozolomide SUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Temozolomide SUN indeholder en medicin, som kaldes temozolomid. Denne medicin er et antitumormiddel.

Temozolomide SUN bruges til behandling af bestemte typer hjernetumorer:

- hos voksne med nyligt diagnosticerede glioblastoma multiforme. Temozolomide SUN anvendes i starten sammen med strålebehandling (konkomiterende fase af behandling) og derefter alene (monoterapifase af behandling).
- hos børn i alderen 3 år og ældre og voksne patienter med malign (ondartet) glioma, f.eks. glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temozolomide SUN bruges til disse tumorer, hvis de vender tilbage eller forværres efter almindelig behandling.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Temozolomide SUN**

##### **Tag ikke Temozolomide SUN**

- hvis du er allergisk over for temozolomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Temozolomide SUN (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en allergisk reaktion over for dacarbazin (et anticancermiddel, som af og til kaldes DTIC). Tegn på en allergisk reaktion omfatter kløe, kortåndethed eller hvesende vejrtrækning eller hævelse i ansigt, læber, tunge eller hals.
- hvis antallet af bestemte typer blodlegemer, f.eks. hvide blodlegemer eller trombocytter er væsentligt reduceret (kaldet myelosuppression). Disse blodlegemer er vigtige for at bekæmpe

infektioner og for korrekt blodkoagulation. Din læge vil kontrollere dit blod for at sikre, at du har tilstrækkeligt af disse blodlegemer, inden du påbegynder behandlingen.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apoteketspersonalet eller sygeplejersken, før De tager Temozolomide SUN

- du vil blive overvåget nøje for udvikling af en alvorlig form for lungebetændelse kaldet *Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP)*. Hvis du for nyligt er diagnosticeret med glioblastoma multiforme, skal du muligvis tage Temozolomide SUN i 42 dage kombineret med strålebehandling. I dette tilfælde ordinerer din læge også medicin, som hjælper dig med at undgå denne type lungebetændelse (PCP).
- hvis De nogensinde har haft eller ved at De kan have hepatitis B infektion. Dette skyldes, at Temozolomide SUN kan forårsage at hepatitis B bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i nogle tilfælde. Deres læge vil tjekke Dem for tegn på denne infektion, før behandlingen startes.
- hvis du har et reduceret antal røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer og trombocytter eller problemer med blodkoagulation, inden du starter behandlingen, eller hvis du udvikler dem under behandlingen. Dit blod vil blive kontrolleret regelmæssigt under behandlingen for at overvåge bivirkningerne af Temozolomide SUN på dine blodlegemer. Din læge kan evt. beslutte at reducere dosis, afbryde, standse eller ændre din behandling. Du får muligvis også brug for andre behandlinger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at standse behandlingen med Temozolomide SUN.
- du kan have en lille risiko for andre ændringer i blodlegemer, inklusive leukæmi.
- hvis du får kvalme (utilpashed) og/eller kaster op, hvilke er meget almindelige bivirkninger ved Temozolomide SUN (se afsnit 4), kan din læge ordinere et lægemiddel (et antiemetikum), som hjælper med at forhindre opkastning.  
Hvis du kaster op ofte før eller under behandling, skal du spørge din læge, hvornår det er bedst at tage Temozolomide SUN, indtil opkastningen er under kontrol. Hvis du kaster op efter at have taget din dosis, skal du ikke tage en dosis mere samme dag.
- hvis du får feber eller symptomer på en infektion, skal du straks kontakte din læge.
- hvis du er over 70 år, kan du være mere udsat for infektion, blå mærker eller blødning.
- hvis du har lever- eller nyreproblemer, skal din dosis af Temozolomide SUN 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 SUN.

### **Brug af anden medicin sammen med Temozolomide SUN**

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

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

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

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

Du bør stoppe amning, mens du bliver behandlet med Temozolomide SUN.

### **Frugtbarhed hos mænd**

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Temozolomide SUN indeholder lactose**

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

## **3. Sådan skal du tage Temozolomide SUN**

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

### Dosering og varighed af behandling

Din læge vil fastlægge din dosis af Temozolomide SUN. Dosis fastlægges ud fra din størrelse (højde og vægt), og om du har en tilbagevendende tumor og tidligere har været i kemoterapi.

Du har måske fået andre lægemidler (antiemetikum), der skal tages før og/eller efter indtagelse af Temozolomide SUN for at forhindre eller kontrollere kvalme og opkastning.

### Patienter med nyligt diagnosticerede glioblastoma multiforme

Hvis du er en nyligt diagnosticeret patient, vil behandlingen foregå i to faser:

- først behandling sammen med strålebehandling (konkomiterende fase)
- efterfulgt af behandling med kun Temozolomide SUN (monoterapifase).

Under den konkomiterende fase starter lægen Temozolomide SUN ved en dosis på 75 mg/m<sup>2</sup> (normal dosis). Du skal tage denne dosis hver dag i 42 til 49 dage kombineret med strålebehandling.

Temozolomide SUN-dosen kan blive forsinket eller stoppet, afhængigt af din blodtælling, samt hvordan du tåler lægemidlet under den konkomiterende fase.

Når strålebehandlingen er overstået, får du ingen behandling i 4 uger. Dette giver din krop mulighed for at komme sig.

Derefter starter du på monoterapifasen.

Under monoterapifasen kan dosis og den måde, du tager Temozolomide SUN, variere. Din læge vil fastlægge din nøjagtige dosis. Der kan være op til 6 behandlingsperioder (cykluser). Hver periode varer 28 dage. Den første dosis vil være 150 mg/m<sup>2</sup>. Du skal tage den nye dosis af Temozolomide SUN én gang dagligt i de første 5 dage ("doseringsdage") i hver cyklus. Derefter har du 23 dage uden Temozolomide SUN. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

Efter dag 28 starter den næste cyklus. Du skal igen tage Temozolomide SUN én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden Temozolomide SUN. Temozolomide SUN-dosen kan blive justeret, forsinket eller stoppet, afhængigt af din blodtælling, samt hvordan du tåler lægemidlet under hver behandlingscyklus.

### Patienter med tilbagevendende eller forværrede tumorer (malignt gliom, f.eks. glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom), der kun tager Temozolomide SUN

En behandlingscyklus med Temozolomide SUN varer 28 dage.

Du skal kun tage Temozolomide SUN én gang dagligt i de første 5 dage. Denne daglige dosis afhænger af, om du tidligere har været i kemoterapi.

Hvis du ikke tidligere har været i kemoterapi, vil din første dosis af Temozolomide SUN være 200 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt i de første 5 dage. Hvis du tidligere har været i kemoterapi, vil din første dosis af Temozolomide SUN være 150 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt i de første 5 dage. Derefter har du 23 dage uden Temozolomide SUN. Dette giver en behandlingscyklus på 28 dage.

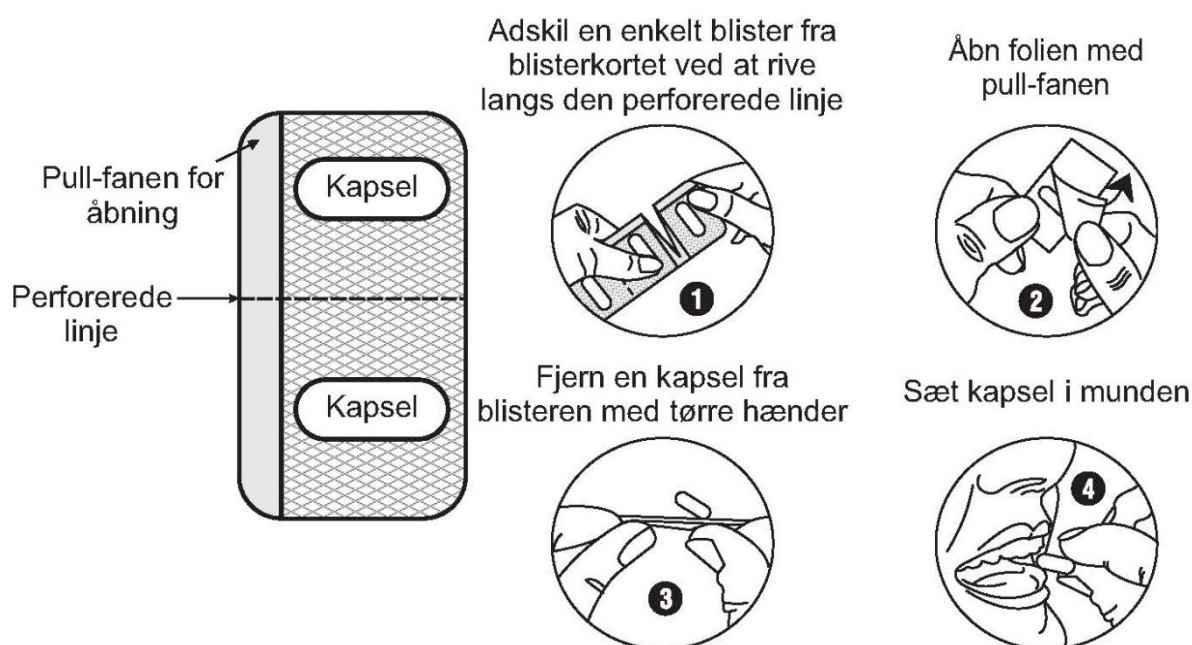
Efter dag 28 starter den næste cyklus. Du skal igen tage Temozolomide SUN én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden Temozolomide SUN.

Inden hver ny behandlingscyklus kontrolleres dit blod for at se, om Temozolomide SUN-dosen skal justeres. Afhængigt af resultatet af din blodundersøgelse kan lægen justere din dosis til den næste cyklus.

### Sådan skal du tage Temozolomide SUN

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

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



Afhængigt af den ordinerede dosis skal du muligvis tage mere end én kapsel på samme tid. Du skal muligvis tage kapsler af forskellig styrke for at opnå den korrekte dosis. Mærket på kapslen er forskelligt for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Mærke
Temozolomide SUN <b>5 mg</b> , hårde kapsler	890 & 5 mg
Temozolomide SUN <b>20 mg</b> , hårde kapsler	891 & 20 mg
Temozolomide SUN <b>100 mg</b> , hårde kapsler	892 & 100 mg
Temozolomide SUN <b>140 mg</b> , hårde kapsler	929 & 140 mg
Temozolomide SUN <b>180 mg</b> , hårde kapsler	930 & 180 mg
Temozolomide SUN <b>250 mg</b> , hårde kapsler	893 & 250 mg

Du skal sørge for at forstå og huske følgende fuldstændigt:

- det antal kapsler, du skal tage på hver doseringsdag. Bed din læge eller apoteker skrive det ned (inklusive mærket)
- de dage, der er dine doseringsdage.

Kontrollér dosis med lægen, hver gang du starter en ny cyklus, da den kan være forskellig fra sidste cyklus.

Tag altid Temozolomide SUN nøjagtig, som lægen har fortalt dig. Det er meget vigtigt at spørge lægen eller apotekeren, hvis du ikke er sikker. Hvis du tager dette lægemiddel forkert, kan det have alvorlige sundhedsmæssige konsekvenser.

#### **Hvis du har taget for meget Temozolomide SUN**

Hvis du kommer til at tage flere Temozolomide SUN-kapsler, end du har fået besked på, skal du straks kontakte din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### **Hvis du har glemt at tage Temozolomide SUN**

Tag den glemte dosis så hurtigt som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du spørge din læge. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, medmindre lægen beder dig om det.

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

## **4. Bivirkninger**

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

Kontakt din læge **øjeblikkeligt**, hvis du får nogen af følgende:

- en alvorlige allergisk (overfølsom) reaktion (nældefeber, hvæsende vejtrækning eller anden åndedrætsbesvær)
- ukontrolleret blødning
- krampeanfald (krampetrækninger)
- feber
- kulderystelser
- voldsom hovedpine, som ikke forsvinder.

Behandling med Temozolomide SUN kan medføre en reduction i bestemte typer blodlegemer. Dette kan give dig flere blå mærker eller forøget blødning, anæmi (mangel på røde blodlegemer), feber og reduceret modstandsdygtighed mod infektioner. Reduktionen af antallet af blodlegemer er normalt kortvarig. I nogle tilfælde kan det være længerevarende samt medføre en meget alvorlig form for anæmi (aplastisk anæmi). Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blod for forandringer og vil beslutte, hvis der er brug for en specifik behandling. I nogle tilfælde kan din Temozolomide SUN-dosis blive reduceret eller behandlingen helt stoppes.

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, sårinfektioner
- 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 koordinationssevne 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 almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 100 personer):**

- 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, hedeure
- oppustet mave, besvær med at kontrollere afføringen, hæmoroïder, 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 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, apotekpersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig 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 over 25°C.

Fortæl apotekeren, hvis du bemærker ændringer i kapslernes udseende.



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 SUN indeholder

- Det aktive stof er temozolomid.  
Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 5 mg temozolomid.  
Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 20 mg temozolomid.  
Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 100 mg temozolomid.  
Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 140 mg temozolomid.  
Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 180 mg temozolomid.  
Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler: Hver hårde kapsel indeholder 250 mg temozolomid.
- Øvrige indholdsstoffer:  
*Indhold af kapsel:* lactose, natriumstivelsesglycolat (type B), vinsyre, stearinsyre (se pkt. 2 "Temozolomide SUN indeholder lactose")  
*Kapselskal:* gelatine, titaniumdioxid (E171), natriumlaurilsulfat  
*Tryksvæerte:*  
Temozolomide SUN 5 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, gul jernoxid (E172), blå 1/Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133).  
Temozolomide SUN 20 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, gul jernoxid (E172).  
Temozolomide SUN 100 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), titaniumdioxid (E171).  
Temozolomide SUN 140 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, titaniumdioxid (E171), blå 1/Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133).  
Temozolomide SUN 180 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, rød jernoxid (E172).  
Temozolomide SUN 250 mg, hårde kapsler: shellak, propylenglycol, sort jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Temozolomide SUN 5 mg hårde gelatinekapsler med hvid, uigennemsigtig hætte og krop, påtrykt med grønt blæk. Hætten er påtrykt med '890'. Kroppen er præget med '5 mg' og to striber.

De hårde kapsler forefindes i blisterpakninger, som indeholder 5 kapsler. For pakker med 20 kapsler vil 4 blisterpakker med 5 kapsler være inkluderet i et karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederlandene

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Eesti/Eλλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/**

**Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

### **España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

### **France**

Sun Pharma France

11-15, Quai de Dion Bouton

92800 Puteaux

France

Tel. +33 1 41 44 44 50

### **Italia**

Sun Pharma Italia Srl

Viale Giulio Richard, 1

20143 Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

### **Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

Tel. +48 22 642 07 75

### **România**

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
a Sun Pharma Company  
Millington Road 11  
Hyde Park, Hayes 3  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
Tel. +44 (0) 208 848 8688

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

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