

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 30,97 mg laktose.

20 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 18,16 mg laktose.

100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 90,801 mg laktose.

140 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 127,121 mg laktose.

180 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 163,441 mg laktose.

250 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 227,001 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

5 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med grønt blekk. Toppen er merket med "890". Bunnen er merket med "5 mg" og to striper.

20 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med gult blekk. Toppen er merket med "891". Bunnen er merket med "20 mg" og to striper.

100 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med rosa blekk. Toppen er merket med "892". Bunnen er merket med "100 mg" og to striper.

140 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med blått blekk. Toppen er merket med "929". Bunnen er merket med "140 mg" og to striper.

180 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med rødt blekk. Toppen er merket med "930". Bunnen er merket med "180 mg" og to striper.

250 mg hard kapsel (kapsel)

Harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med svart blekk. Toppen er merket med "893". Bunnen er merket med "250 mg" og to striper.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide SUN er indisert til behandling av:

- voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling (RT) og som påfølgende monoterapibehandling
- barn fra og med tre år, ungdom og voksne pasienter med maligne gliomer, slik som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom som har residiv eller progresjon etter standardbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Temozolomide SUN skal kun forskrives av leger med erfaring i onkologisk behandling av hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temozolomide SUN administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapifase).

Samtidig fase

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m² daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

Administrering av TMZ kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidige fasen (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$

- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet \leq Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

En fullstendig blodtelling skal utføres ukentlig i løpet av behandlingstiden. Administrering av TMZ skal utsettes midlertidig eller avsluttes permanent i løpet av den samtidige fasen i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier som beskrevet i Tabell 1.

Toksisitet	TMZ opphold ^a	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	≥ 10 og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

- a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsettes når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$; antall trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ikke-hematologisk toksisitet \leq Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

Monoterapifase

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er 150 mg/m² én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter, økes dosen til 200 mg/m² hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad ≤ 2 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast), antall nøytrofile granulocytter er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og antall trombocytter er $\geq 100 \times 10^9/l$. Hvis dosen ikke ble økt i Syklus 2, skal dosen heller ikke økes i de etterfølgende syklusene. Hvis dosen økes, skal den holdes på 200 mg/m² pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

I løpet av behandlingen skal en fullstendig blodtelling utføres på Dag 22 (21 dager etter den første dosen av TMZ). Dosen skal reduseres eller behandling skal avsluttes i henhold til Tabell 3.

Dosenivå	TMZ-dose (mg/m ² /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå ^a	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnote b
Antall trombocytter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

- a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

- b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m²) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m² én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingstrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m² én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m² én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

For pasienter som er 3 år eller eldre, brukes TMZ kun ved residiverende eller progressive maligne gliomer. Erfaring hos disse barna er svært begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1). Sikkerhet og effekt av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Farmakokinetikken for TMZ var sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og hos de med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelige for administrering av TMZ til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs klasse C) eller med nedsatt nyrefunksjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til TMZ er det usannsynlig at dosereduksjoner er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller enhver grad av nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør likevel utvises når TMZ gis til disse pasientene.

Eldre pasienter

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt 4.4).

Administrasjonsmåte

Temozolomide SUN harde kapsler skal gis på fastende mage.

Kapslene må ikke åpnes eller tygges, men må svelges hele med et glass vann.

Dersom oppkast oppstår etter at dosen er gitt, skal det ikke gis en ny dose denne dagen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Det er observert opportunistiske infeksjoner (som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (som HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Herpetisk meningoencefalitt

Herpetisk meningoencefalitt (inkludert fatale tilfeller) har blitt observert etter markedsføring hos pasienter som får temozolomid (TMZ) i kombinasjon med strålebehandling, inkludert tilfeller av samtidig administrerte steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med det forlengede 42-dagers programmet viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ og RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er ≤ 1 .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Det er rapportert at hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B virus (HBV) i noen tilfeller har resultert i dødsfall. Før behandling kan startes hos pasienter med positiv hepatitt B serologi (inkludert de med aktiv sykdom), skal en spesialist i leversykdommer konsulteres. Pasientene skal overvåkes og håndteres hensiktsmessig under behandling.

Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlings-syklus for alle pasienter. For pasienter med signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling

Kvalme og oppkast er svært vanlig ved behandling med TMZ. Antiemetisk behandling kan gis før eller rett etter administrering av TMZ.

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni, som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen.

Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$. En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter $> 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $> 100 \times 10^9/l$. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til $> 1,0 \times 10^9/l$ eller dersom antall blodplater er $< 50 \times 10^9/l$ i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den laveste anbefalte dosen er 100 mg/m^2 .

Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eldre pasienter (> 70 år)

Eldre pasienter synes å ha en høyere risiko for nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre pasienter. Særlig forsiktighet må derfor utvises ved administrasjon av TMZ til eldre pasienter.

Kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon for å unngå graviditet mens de mottar TMZ, og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling.

Menn

Menn som behandles med TMZ skal rådes til å ikke befrukte en kvinne i minst 3 måneder etter siste dose og å søke råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter (se pkt. 4.6).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en separat fase I-studie medførte samtidig administrasjon av TMZ med ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av temozolomid eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

Administrering av TMZ sammen med mat ga en minskning av C_{max} med 33 % og en minskning av arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i C_{max} er klinisk signifikant, skal Temozolomide SUN gis uten mat.

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron, H_2 -reseptor antagonist eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av

andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør anbefales må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med TMZ, og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m² TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide SUN skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om TMZ går over i morsmelk hos mennesker. Amming bør derfor avbrytes under behandling med TMZ.

Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling skal bruke effektive prevensjonsmidler og rådestil å ikke befrukte en kvinne i minst 3 måneder etter siste dose. På grunn av risiko for irreversibel infertilitet ved bruk av TMZ bør menn også gis råd om kryokonservering av spermier før behandlingen starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TMZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av fatigue og søvnighet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ i kliniske studier, var de vanligste bivirkningene kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine, fatigue, kramper og utslett. De fleste hematologiske bivirkningene ble rapportert som vanlige. Frekvensen av laboratoriefunn av grad 3-4 er presentert etter tabell 4. Hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer var kvalme (43 %) og oppkast (36 %) vanligvis av grad 1 eller 2 (0-5 tilfeller med oppkast i løpet av 24 timer), og var enten selvbegrensende eller lett å kontrollere med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert etter markedsføring ved bruk av TMZ, er oppgitt i tabell 4. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og frekvens.

Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	infeksjon, herpes zoster, faryngitt ^a , oral candidiasis
Mindre vanlige:	opportunistiske infeksjoner (inkludert PCP), sepsis [†] , herpetisk meningoencefalitt [†] , CMV-infeksjon, CMV-reakivering, hepatitt B-virus [†] , herpes simplex, reaktivert infeksjon, sårinfeksjon, gastroenteritt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanlige:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekkier
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige:	allergiske reaksjoner
Mindre vanlige:	anafylaksi
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	cushingoid ^c
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	anoreksi
Vanlige:	hyperglykemi
Mindre vanlige:	hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	agitasjon, amnesi, depresjon, angst, forvirring, søvnløshet
Mindre vanlige:	adferdsforstyrrelse, emosjonell labilitet, hallusinasjon, apati
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hodepine
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, nevrologisk forstyrrelse, nevropati ^d , parestesi, søvnighet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor
Mindre vanlige:	status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal forstyrrelse, parosmi, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse, unormal koordinasjon
Øyesykdommer	
Vanlige:	hemianopi, tåkesyn, synsforstyrrelse ^e , synsfeltforstyrrelse, diplopi, øyesmerter
Mindre vanlige:	redusert synsskarphet, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	døvhets ^f , vertigo, tinnitus, øreverker ^g
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	blødning, lungeembolisme, dyp venetrombose, hypertensjon
Mindre vanlige:	cerebral blødning, flushing, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	pneumoni, dyspné, sinusitt, bronkitt, hoste, øvre luftveisinfeksjon

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Mindre vanlige:	respirasjonssvikt [†] , interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	stomatitt, abdominale smerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanlige:	abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse, hemoroider, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	leversvikt [†] , leverskade, hepatitt, kolestase, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	utslett, alopeci
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urticaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhet, artralgi, rygg smerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	urineringsfrekvens, urininkontinens
Mindre vanlige:	dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte, impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	fatigue
Vanlige:	feber, influensalignende symptomer, asteni, malaise, smerter, ødem, perifert ødem ⁱ
Mindre vanlige:	forverret sykdomstilstand, frysninger, ansiktsødem, misfarget tunge, tørste, tannsykdom
Undersøkelser	
Vanlige:	forhøyede leverenzym ^j , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	stråleskade ^k

^a Inkluderer faryngitt, nasofaryngeal faryngitt, streptokokkfaryngitt

^b Inkluderer gastroenteritt, viral gastroenteritt

^c Inkluderer cushingoid, Cushings syndrom

^d Inkluderer nevropati, perifer nevropati, polynevropati, perifer sensorisk nevropati, perifer motorisk nevropati

^e Inkluderer synsvansker, øyesykdom

^f Inkluderer døvhhet, bilateral døvhhet, nevrosensorisk døvhhet, unilateral døvhhet

^g Inkluderer øreverk, ubehag i øret

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

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse

^j Inkluderer forhøyede levefunksjonstester, økt ALAT, økt ASAT, forhøyede leverenzym

^k Inkluderer stråleskade, stråleskade på huden

[†] Inkluderer fatale tilfeller

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og

bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopenene hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Laboratorieverdier

Grad 3 eller 4 trombocytopeni og nøytropeni inntraff hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene behandlet for maligne gliomer. Dette førte til sykehusinnleggelse og/eller seponering av TMZ hos henholdsvis 8 % og 4 % av pasientene. Myelosuppresjon var forutsigbar (vanligvis i løpet av de første syklusene, med nadir mellom Dag 21 og Dag 28), og med rask bedring, vanligvis innen 1-2 uker. Ingen tegn på kumulativ myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

Kjønn

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos 110 kvinnelige og 174 mannlige pasienter. Det var høyere frekvens av Grad 4 nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % hos kvinner mot 3 % hos menn i den første syklusen av behandlingen. I et datasett fra 400 pasienter med residiverende gliomer, forekom Grad 4 nøytropeni hos 8 % av kvinnene mot 4 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnene mot 3 % av de mannlige pasientene, i den første syklusen av behandlingen. I en studie med 288 pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme forekom Grad 4 nøytropeni hos 3 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene og Grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnene mot 0 % av de mannlige pasientene i den første syklusen av behandlingen.

Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m² (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

Det har vært rapportert tilfeller av hepatotoksitet, blant annet forhøyede leverenzymer, hyperbilirubinemi, kolestase og hepatitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midle, andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksiciteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O⁶ posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N⁷ posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

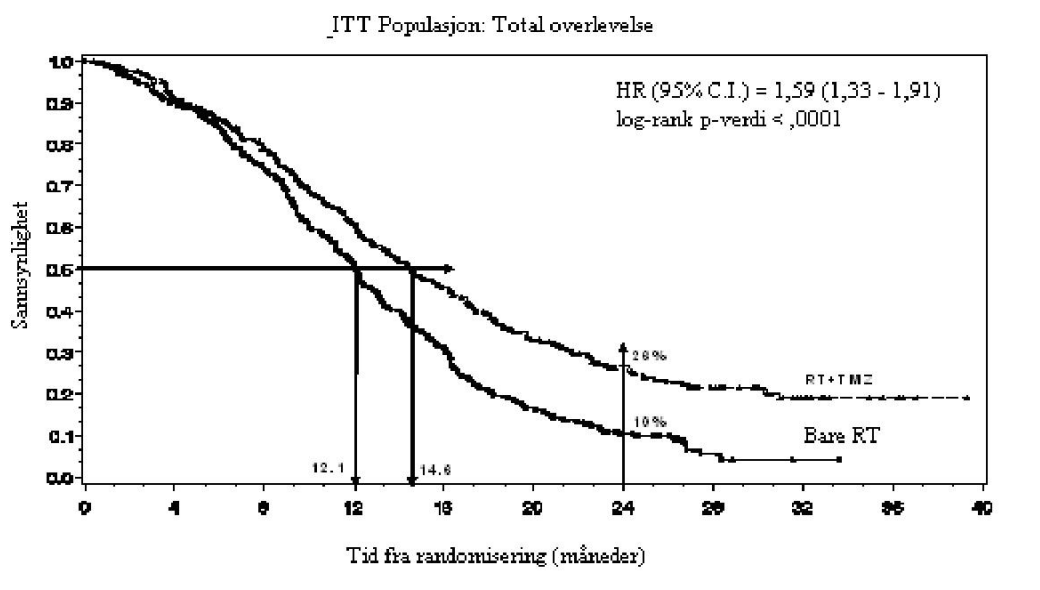
Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m²) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 – 200 mg/m²) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

TMZ ble administrert som "salvage" behandling i oppfølgingsfasen for 161 pasienter av de 282 (57 %) i RT alene-gruppen, og 62 pasienter av 277 (22 %) i TMZ + RT-gruppen.

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmenntilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i

begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS] ≥ 70) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square $p=0,008$) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank $p=0,0063$). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank $p=0,33$). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med prokarbazinarmen (44 %) (chi-square $p = 0,019$). Hos pasienter som tidligere var behandlet med kjemoterapi, ble det sett en fordel av behandlingen hos de med en KPS ≥ 80 .

Data for tiden til forverring av nevrologisk status favoriserte TMZ framfor prokarbazin, likeså tiden til forverring av almenntilstanden (reduksjon til en KPS på < 70 eller en reduksjon på minst 30 poeng). Mediantiden til progresjon med disse endepunktene rangerte fra 0,7 til 2,1 måneder lengre for TMZ sammenlignet med prokarbazin (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkernes utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT) $n=162$. Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT- populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA, hovedsakelig på O⁶ og N⁷ posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var $t_{1/2}$ for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av ¹⁴C-merket TMZ ble 0,8 % av ¹⁴C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

Distribusjon

TMZ har en lav proteinbindingsgrad (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke å interagere med stoffer som har høy proteinbindingsgrad.

PET-studier hos mennesker og prekliniske data tyder på at TMZ raskt passerer blod-hjerne-barrieren og er tilstede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponering ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av ¹⁴C foregår hovedsaklig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

Plasmakonsentrasjonene øker på en doserelatert måte. Plasma clearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m² per syklus både for barn og voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylerende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

5 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose

Natriumstivelsesglykolat (type B)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin

Titandioksid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Jernoksid, gult (E172)

Blått #1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133)

20 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose

Natriumstivelsesglykolat (type B)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin

Titandioksid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Jernoksid, gult (E172)

100 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose

Natriumstivelsesglykolat (type B)

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin

Titandioksid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Titandioksid (E171)

140 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose
Natriumstivelsesglykolat (type B)
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin
Titandioksid (E171)
Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Blått #1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133)

180 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose
Natriumstivelsesglykolat (type B)
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin
Titandioksid (E171)
Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Jernoksid, rødt (E172)

250 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Laktose
Natriumstivelsesglykolat (type B)
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskallet

Gelatin
Titandioksid (E171)
Natriumlaurilsulfat

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Jernoksid, sort (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enkeltdoseblister av aluminium som består av en film dannet av OPA [Oriented Poly Amide] / aluminium / PVC [polyvinylklorid] og avtrekkbar dekkfolie i aluminium med varmemeforseglende lakk.

Pakningsstørrelse: Blisterne leveres i esker med 5 eller 20 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene må ikke åpnes. Hvis en kapsel skades, må man unngå at pulveret kommer i kontakt med hud og slimhinner. Hvis Temozolomide SUN kommer i kontakt med hud eller slimhinner, bør man vaske øyeblikkelig med såpe og vann.

Pasienter må informeres om å holde kapslene utenfor barns rekkevidde, helst i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg harde kapsler

EU/1/11/697/013 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/014 (20 kapsler i blister)

20 mg harde kapsler

EU/1/11/697/015 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/016 (20 kapsler i blister)

100 mg harde kapsler

EU/1/11/697/017 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/018 (20 kapsler i blister)

140 mg harde kapsler

EU/1/11/697/019 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/020 (20 kapsler i blister)

180 mg harde kapsler

EU/1/11/697/021 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/022 (20 kapsler i blister)

250 mg harde kapsler

EU/1/11/697/023 (5 kapsler i blister)

EU/1/11/697/024 (20 kapsler i blister)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13 juli 2011

Dato for siste fornyelse: 21 april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV
TILMARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse for tilvirker ansvarlig for batch release

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87,
2132 JH Hoofddorp,
Nederland

Det trykte pakningsvedlegget til legemidlet må inneholde navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapsel
20x1 harde kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapsel
20x1 harde kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapsel
20x1 harde kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapesl
20x1 harde kapesl

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapsel
20x1 harde kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**ESKE (BLISTERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

5x1 harde kapsel
20x1 harde kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Må svelges hele. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel samt avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide SUN 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS

Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SUN Pharma logo

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

ÅPNE HER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler
Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler
temozolomid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Temozolomide SUN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Temozolomide SUN
3. Hvordan du bruker Temozolomide SUN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Temozolomide SUN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Temozolomide SUN er og hva det brukes mot

Temozolomide SUN inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot svulster.

Temozolomide SUN brukes til å behandle spesielle typer hjernesvulster:

- hos voksne med nydiagnostiserte glioblastoma multiforme. Temozolomide SUN brukes først sammen med strålebehandling (behandlingsens konkomitante fase), og etter dette på egen hånd (monoterapeutisk fase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede hjernesvulster, som glioblastoma multiforme eller anaplastiske astrocytomer. Temozolomide SUN brukes mot disse svulstene hvis de returnerer eller blir verre etter standardbehandling.

2. Hva du må vite før du bruker Temozolomide SUN

Bruk ikke Temozolomide SUN

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (et kreftbehandlende legemiddel som ofte kalles DTIC). Tegn på allergiske reaksjoner inkluderer kløe, kortpustethet eller hvesing, eller oppsvulming av ansikt, lepper, tunge eller svelg.
- hvis antallet av visse typer blodceller, som dine hvite blodceller eller blodplater, blir svært redusert (kjent som myelosuppresjon). Disse blodcellene er viktige for å bekjempe infeksjon og for at blodet skal koagulere. Legen din vil sjekke blodet for å være sikker på at du har nok av disse cellene før du starter behandlingen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temozolomide SUN

- Du vil bli observert nøye for å se om du utvikler en alvorlig form for lungebetennelse kalt *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Hvis du nylig har blitt diagnostisert med glioblastoma multiforme, kan du bli gitt Temozolomide SUN i 42 dager, sammen med strålebehandling. I dette tilfellet vil legen din også skrive ut legemidler for å hjelpe deg med å unngå denne typen pneumoni (PCP).
- dersom du har hatt eller har hepatitt B-infeksjon. Dette fordi Temozolomide SUN kan gjøre at hepatitt B blir aktiv igjen, som i noen tilfeller kan være dødelig. Pasientene vil bli nøye sjekket av legen sin for symptomer på en slik infeksjon før behandlingen starter.
- Hvis du har for få røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater, eller hvis du har koaguleringsproblemer før du starter behandlingen, eller hvis du utvikler dem under behandlingen. Blodet ditt vil bli testet ofte under behandlingen, for å overvåke effekten som Temozolomide SUN har på blodcellene dine. Legen din kan bestemme seg for å redusere dosen eller for å avbryte, stoppe eller endre behandlingen. Du behøver kanskje også annen behandling. I noen tilfeller kan det være behov for å stoppe behandlingen med Temozolomide SUN.
- Siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodcellene, inkludert leukemi.
- Hvis du har kvalme og/eller oppkast, som er svært vanlige bivirkninger av Temozolomide SUN (se avsnitt). Legen din kan komme til å skrive ut et legemiddel (et antibrekkmiddel) for å hjelpe deg å unngå oppkast.
Hvis du kaster opp ofte før eller under behandlingen, bør du spørre legen om det beste tidspunktet for å ta Temozolomide SUN til oppkastingen er under kontroll. Hvis du kaster opp etter å ha tatt dosen, må du ikke ta enda en dose samme dag.
- dersomdu utvikler feber eller symptomer på en infeksjon, må du øyeblikkelig kontakte lege.
- dersomdu er over 70 år gammel, kan du være mottakelig for infeksjon, blåmerker og blødning.
- dersomdu har problemer med lever eller nyrer, må din dose med Temozolomide SUN kanskje justeres.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn under 3 år, og skal derfor ikke gis til disse. Det er begrenset informasjon om pasienter eldre enn 3 år som har brukt Temozolomide SUN.

Andre legemidler og

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi du ikke bør behandles med Temozolomide SUN under graviditeten hvis ikke legen din entydig har bestemt noe annet.

Sikre prevensjonsmidler må brukes av kvinnelige pasienter som er i stand til å bli gravide under behandling med Temozolomide SUN og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling.

Du bør stoppe amming under behandling med Temozolomide SUN.

Mannlig fertilitet

Temozolomide SUN kan medføre permanent infertilitet (ufruktbarhet). Menn skal bruke sikre prevensjonsmidler og må ikke befrukte en kvinne i minst 3 måneder etter avsluttet behandling. Det anbefales å søke råd om oppbevaring (nedfrysing) av sæd før behandlingen starter.

Kjøring og bruk av maskiner

Temozolomide SUN kan gjøre at du føler deg sliten og søvnnig. I dette tilfellet, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

Temozolomide SUN inneholder laktose

Temozolomide SUN inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Temozolomide SUN

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering og behandlingens varighet

Legen din vil bestemme din dose av Temozolomide SUN. Denne er basert på din størrelse (høyde og vekt) og på om du har en gjenvendende svulst og har tidligere blitt gitt kjemoterapi.

Du kan bli gitt andre legemidler (antibrekkmidler) som du skal ta før og/eller etter at du tar Temozolomide SUN, for å hindre eller kontrollere kvalme og oppkast.

Pasienter med nydiagnostiserte glioblastoma multiforme

Hvis du er en nydiagnostisert pasient, vil behandlingen skjer i to faser:

- behandlingen sammen med strålebehandling (konkomitant fase) først
- etterfulgt av behandling med kun Temozolomide SUN (monoterapifase).

Under den konkomitante fasen, vil legen starte Temozolomide SUN med en dose på 75 mg/m² (vanlig dose). Du vil ta denne dosen hver dag i 42-49 dager, sammen med strålebehandling. Dosen med Temozolomide SUN kan bli holdt igjen eller stanset, avhengig av din blodtelling og av hvordan du tåler legemidlet under den konkomitante fasen.

Når strålebehandlingen er fullført, vil du ikke få noen behandling på 4 uker. Dette vil gi kroppen din tid til å komme seg.

Deretter vil du starte fasen med monoterapi.

Under monoterapifasen, kan dosen og måten du tar Temozolomide SUN variere. Legen din vil finne den nøyaktige dosen. Det kan være opptil 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer 28 dager. Den første dosen vil være på 150 mg/m². Du vil ta din nye dose med Temozolomide SUN en gang om dagen de første 5 dagene ("doseringsdager") i hver syklus. Deretter vil du ha 23 dager uten Temozolomide SUN. Dette blir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter 28 dager starter neste syklus. Igjen vil du ta Temozolomide SUN kun i 5 dager, etterfulgt av 23 dager uten Temozolomide SUN. Dosen med Temozolomide SUN kan bli justert, holdt igjen eller stanset, avhengig av din blodtelling og av hvordan du tåler legemidlet under hver behandlingssyklus.

Pasienter med svulster som har kommet tilbake eller som har blitt verre (ondartede glioma som glioblastoma multiforme eller anaplastiske astrocytomer), som kun tar Temozolomide SUN

En behandlingssyklus med Temozolomide SUN varer 28 dager.

Du vil ta Temozolomide SUN kun de første 5 dagene. Den daglige dosen avhenger av om du har fått strålebehandling tidligere eller ikke.

Hvis du ikke tidligere har blitt gitt strålebehandling, vil din første dose med Temozolomide SUN være 200 mg/m² en gang om dagen i de første 5 dagene. Hvis du tidligere har blitt gitt strålebehandling, vil din første dose med Temozolomide SUN være 150 mg/m² en gang om dagen i de første 5 dagene. Deretter vil du ha 23 dager uten Temozolomide SUN. Dette blir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

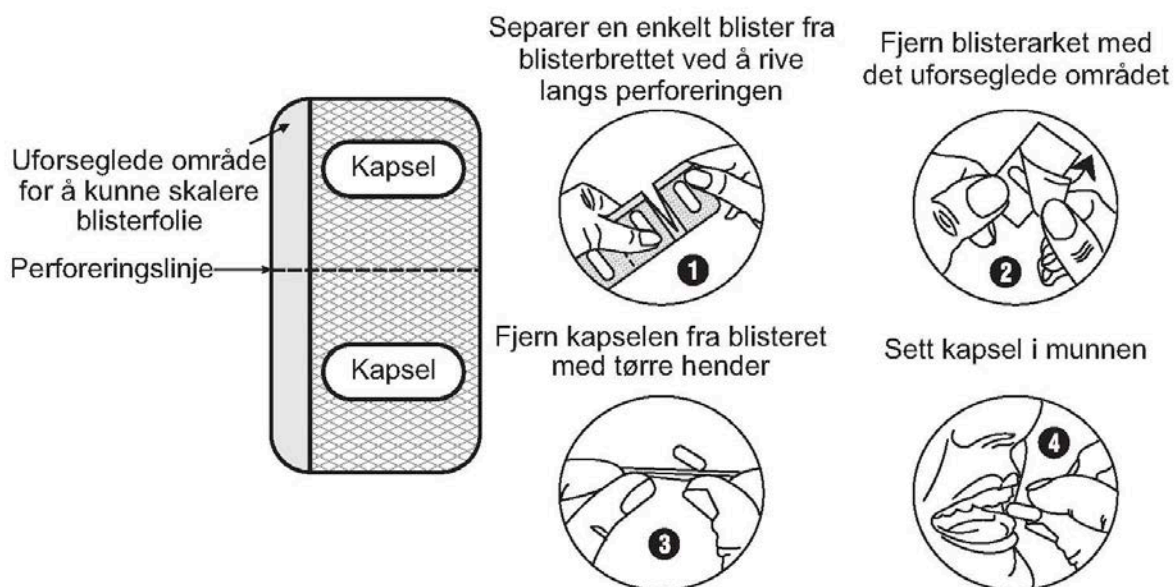
Etter 28 dager starter neste syklus. Igjen vil du ta Temozolomide SUN kun i 5 dager, etterfulgt av 23 dager uten Temozolomide SUN.

Før hver ny behandlingssyklus, vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temozolomide SUN må justeres. Avhengig av resultatene fra blodtesten, kan legen din komme til å justere dosen for neste syklus.

Hvordan du bruker Temozolomide SUN

Ta din forskrevne dose med Temozolomide SUN en gang om dagen, helst på samme tidspunkt hver dag.

Ta kapslene på tom mage, f.eks. minst en time før du skal spise frokost. Svelg kapslene hele med et glass vann. Kapslene må ikke åpnes, knus eller tygges. Hvis en kapsel skades, må man unngå kontakt med hud, øyne eller nese. Hvis du får noe i øynene eller nesen ved et uhell, må det berørte området vaskes med vann.



Avhengig av den forskrevne dosen, må du kanskje ta mer enn en kapsel samtidig. Kanskje må du ta forskjellige styrker for å utgjøre en dose. Merkingen på hver kapsel er forskjellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Trykk
Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler	890 og 5 mg
Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler	891 og 20 mg
Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler	892 og 100 mg
Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler	929 og 140 mg
Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler	930 og 180 mg
Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler	893 og 250 mg

Du må sørge for at du forstår og husker følgende godt:

- Antallet kapsler du behøver for din daglige dose. Be legen eller apoteket om å skrive dette ned (inkludert merkingen).
- Hvilke dager som er doseringsdagene dine.

Gjennomgå dosen med legen din hver gang du starter en ny syklus, ettersom dosen kan bli forskjellig for hver syklus.

Ta alltid Temozolomide SUN nøyaktig slik som lege sier du skal gjøre. Det er veldig viktig å sjekke med legen eller apoteket hvis du er usikker. Hvis du tar dette legemidlet på feil måte, kan det ha alvorlige følger for helsen din.

Dersom du tar for mye av Temozolomide SUN

Hvis du tar flere kapsler med Temozolomide SUN ved et uhell, må du kontakte legen, apoteket med en gang eller en sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Temozolomide SUN

Ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Hvis det har gått en hel dag, må du spørre legen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose, med mindre legen sier at du skal gjøre dette.

Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av legemidlet, kontakt lege, apoteket eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din med en gang hvis du har noe av følgende:

- Kraftig allergisk (hypersensitiv) reaksjon (oppsvulming, hvesing eller pustevansker)
- Ukontrollert blødning
- Anfall (krampetrekninger)
- Feber
- Frysninger
- Sterk hodepine som ikke forsvinner.

Behandling med Temozolomide SUN kan forårsake en reduksjon av visse typer blodceller. Dette kan føre til at du får flere blåmerker eller blødninger, anemi (mangel på røde blodceller), feber og redusert motstand mot infeksjoner. Reduksjonen i antall røde blodceller er oftest kortvarig. I noen tilfeller kan det være langvarig og det kan føre til alvorlige former for anemi (aplastisk anemi). Legen din vil følge nøye med på blodet ditt og vil bestemme om det er behov for spesialbehandling. I noen tilfeller vil din dose med Temozolomide SUN bli redusert, eller behandlingen kan bli stanset.

Andre rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt, talevansker, hodepine
- oppkast, kvalme, diaré, forstoppelse
- utslett, hårtap
- kronisk tretthet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner, infeksjoner i munnhulen, sårinfeksjon
- redusert antall blodceller (nøytropeni, lymfopeni, trombocytopeni)
- allergisk reaksjon
- økt blodsukker
- nedsatt hukommelse, depresjon, angst, forvirring, vanskeligheter med å sovne eller å forbli sovende
- svekket koordinasjon og balanse
- konsentrasjonsvansker, forandringer i mental status eller våkenhet, glemsomhet
- svimmelhet, sanseforstyrrelse, prikkende følelse, skjelvinger, unormal smak
- delvis synstap, unormalt syn, dobbeltsyn, tørrhet eller smerter i øynene
- døvheter, ringing i ørene, øreverv
- blodpropp i lungene eller bena, høyt blodtrykk
- lungebetennelse, kortpustethet, bronkitt, hoste, bihulebetennelse
- mage- eller buksmerter, urolig mage/halsbrann, svelgevansker
- tørr hud, kløe
- muskelskade, muskelsvakheter, verk og smerter i muskler
- smerter i ledd, ryggmerter

- hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen
- feber, influensalignende symptomer, smerter, føle seg uvel, forkjølelse eller influensa
- væskeopphopning, hovne ben
- forhøyet leverenzym
- vekttap, vektøkning
- stråleskade.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- hjernehinnebetennelse (herpetisk meningoencefalitt) inkludert tilfeller med dødelig utfall
- nye eller reaktiverte cytomegalovirusinfeksjoner
- reaktiverte hepatitt B-virusinfeksjoner
- sekundære kreftformer, inkludert leukemi
- redusert antall blodceller (pancytopeni, anemi, leukopeni)
- røde prikker under huden
- diabetes insipidus (symptomer inkluderer utskilling av store mengder urin og sterk tørste), lavt kaliumnivå i blodet
- humørsvingninger, hallusinasjoner
- delvis lammelse, forandring i luktesansen
- svekket hørsel, infeksjon i mellomøret
- hjertebank (palpitasjoner), hetetokter
- oppblåst mage, vanskelig å kontrollere avføring, hemoroider, tørr munn
- hepatitt og leverskader (inkludert dødelig leversvikt), problemer med galleutskillelsen (kolestase), økt bilirubin
- blemmer på kroppen eller i munnen, flassing av huden, utbrudd av utslett i huden, smertefull rødme i huden, alvorlig utslett med hevelse i huden (inkludert i håndflatene og på fotsålene)
- økt følsomhet for sollys, elveblest (urtikaria), økt svetting, forandringer i hudfarge
- vanskelig å urinere
- vaginalblødning, vaginal irritasjon, fraværende eller kraftig menstruasjon, smerter i brystene, impotens
- frysninger, oppsvulmet ansikt, misfarging av tungen, tørste, tannforstyrrelser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Temozolomide SUN

Oppbevares utilgjengelig for barn. Må holdes utenfor barns rekkevidde og synsfelt, helst i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25°C.

Kontakt apoteket hvis du merker endringer i utseendet til kapslene.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Temozolomide SUN

- Virkestoffet er temozolomid.
Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.
Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.
Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.
Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.
Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.
Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler: Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselens innhold: Laktose, natriumstivelsesglykolat (type B), vinsyre, stearinsyre (se avsnitt 2 "Temozolomide SUN inneholder laktose").
Kapselskallet: Gelatin, titandioksid (E171), natriumlaurilsulfat
Trykkfarge:
Temozolomide SUN 5 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, gult jernoksid (E172), blått #1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133).
Temozolomide SUN 20 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, gult jernoksid (E172).
Temozolomide SUN 100 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171).
Temozolomide SUN 140 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, titandioksid (E171), blått #1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133).
Temozolomide SUN 180 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, rødt jernoksid (E172).
Temozolomide SUN 250 mg harde kapsler: Skjellakk, propylenglykol, sort jernoksid (E172).

Hvordan Temozolomide SUN ser ut og innholdet i pakningen

5 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 5 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med grønt blekk. Toppen er merket med "890". Bunnen er merket med "5 mg" og to striper.

20 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 20 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med gult blekk. Toppen er merket med "891". Bunnen er merket med "20 mg" og to striper.

100 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 100 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med rosa blekk. Toppen er merket med "892". Bunnen er merket med "100 mg" og to striper.

140 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 140 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med blått blekk. Toppen er merket med "929". Bunnen er merket med "140 mg" og to striper.

180 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 180 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med rødt blekk. Toppen er merket med "930". Bunnen er merket med "180 mg" og to striper.

250 mg harde kapsler

Temozolomide SUN 250 mg harde gelatinkapsler med hvit opak topp og bunn, merket med svart blekk. Toppen er merket med "893". Bunnen er merket med "250 mg" og to striper.

De harde kapslene finnes i blisterpakninger med 5 kapsler. Blisterpakningene med 20 kapsler inneholder 4 blistere med 5 kapsler i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Ēesti/Ελλάδα/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
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.