

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar  
Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar  
Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar  
Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar  
Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar  
Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 30,97 mg laktos.

20 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 18,16 mg laktos.

100 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 90,801 mg laktos.

140 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 127,121 mg laktos.

180 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 163,441 mg laktos.

250 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje hård kapsel innehåller 227,001 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

5 mg hård kapsel (kapsel)  
Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i grönt blåck.  
Den övre halvan med tryck '890'. Den undre halvan med tryck '5 mg' och 2 ränder.  
20 mg hård kapsel (kapsel)

Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i gult bläck. Den övre halvan med tryck '891'. Den undre halvan med tryck '20 mg' och 2 ränder.

#### 100 mg hård kapsel (kapsel)

Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i rosa bläck. Den övre halvan med tryck '892'. Den undre halvan med tryck '100 mg' och 2 ränder.

#### 140 mg hård kapsel (kapsel)

Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i blått bläck. Den övre halvan med tryck '929'. Den undre halvan med tryck '140 mg' och 2 ränder.

#### 180 mg hård kapsel (kapsel)

Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i rött bläck. Den övre halvan med tryck '930'. Den undre halvan med tryck '180 mg' och 2 ränder.

#### 250 mg hård kapsel (kapsel)

Hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i svart bläck. Den övre halvan med tryck '893'. Den undre halvan med tryck '250 mg' och 2 ränder.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Temozolomide SUN är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 år, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Temozolomide SUN ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### *Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Temozolomide SUN ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

##### *Samtidig behandlingsfas*

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska en fullständig hematologisk status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

<i>Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling</i>		
Toxicitet	Avbrytande av TMZ <sup>a</sup>	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	$\geq 10$ och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , antalet trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , CTC för icke-hematologisk toxicitet  $\leq$  grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

### *Monoterapifas*

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är  $150 \text{ mg/m}^2$  en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till  $200 \text{ mg/m}^2$  om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är  $\leq$  grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och antalet trombocyter är  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på  $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska en fullständig hematologisk status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ- dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

<i>Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling</i>		
Dosnivå	TMZ-dos (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentarer
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

<i>Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling</i>		
Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå <sup>a</sup>	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.

b: TMZ ska sättas ut om:

- Dosnivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
- Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

### Vuxna och barn från 3 år och uppåt med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos äldre barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iaktas när TMZ ges till dessa patienter.

#### *Äldre patienter*

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Temozolomide SUN hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

#### Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till  $\leq$  grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

#### HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

#### Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

#### Malignitet

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundär malignitet, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ. Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

### Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

### Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

### Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  och trombocytal  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Fullständig hematologisk status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter  $> 1,5 \times 10^9/l$  och trombocyttallet  $> 100 \times 10^9/l$ . Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till  $< 1,0 \times 10^9/l$  eller om trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$  under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> eller 200 mg/m<sup>2</sup>. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

### Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

### Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonsivering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av  $C_{\max}$  med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av  $C_{\max}$  är av klinisk betydelse, ska Temozolomide administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron,  $H_2$ -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva ämnen kan öka risken för myelosuppression.

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

### Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick  $150 \text{ mg/m}^2$  TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

### Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

### Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.



## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlats med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynd av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid</i>	
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit <sup>a</sup> , oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis <sup>†</sup> , meningoencefalit orsakad av herpesvirus <sup>†</sup> , cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus <sup>†</sup> , herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit <sup>b</sup>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi <sup>†</sup> , pancytopeni, petekier

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga:	Cushingoid <sup>c</sup>
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati <sup>d</sup> , parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning <sup>e</sup> , synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga:	Dövhet <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, öronvärk <sup>g</sup>
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	Palpitationer
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt <sup>†</sup> , interstitiell pneumoni/pneumoni, lungfibros, nästäppa
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärtah, dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga:	Leversvikt <sup>†</sup> , leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erythrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorrhagi, amenorrhé, vaginit, bröstsmärta, impotens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem <sup>i</sup>
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd, stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga:	Förhöjda leverenzym <sup>j</sup> , viktninskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit

<sup>b</sup> Inkluderar gastroenterit, viral gastroenterit

<sup>c</sup> Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom

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

<sup>e</sup> Inkluderar synnedsättning, ögonbesvär

<sup>f</sup> Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet

<sup>g</sup> Inkluderar öronvärk, öronbesvär

<sup>h</sup> Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär

<sup>i</sup> Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad

<sup>j</sup> Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymmer

<sup>k</sup> Inkluderar strålskada, strålskada på huden

<sup>†</sup> Inkluderar fall med dödlig utgång

### Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

#### *Laboratorieresultat*

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laborietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

#### *Laboratorieresultat*

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

#### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

## Pediatriisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriiska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m<sup>2</sup> (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

Det har förekommit fall av bieffekter på levern, inklusive förhöjning av leverenzymmer, ökad bilirubin, problem med gallans flöde (kolestas) och hepatit.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel, övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01A X03

### Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O<sup>6</sup>-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N<sup>7</sup>-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001

med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

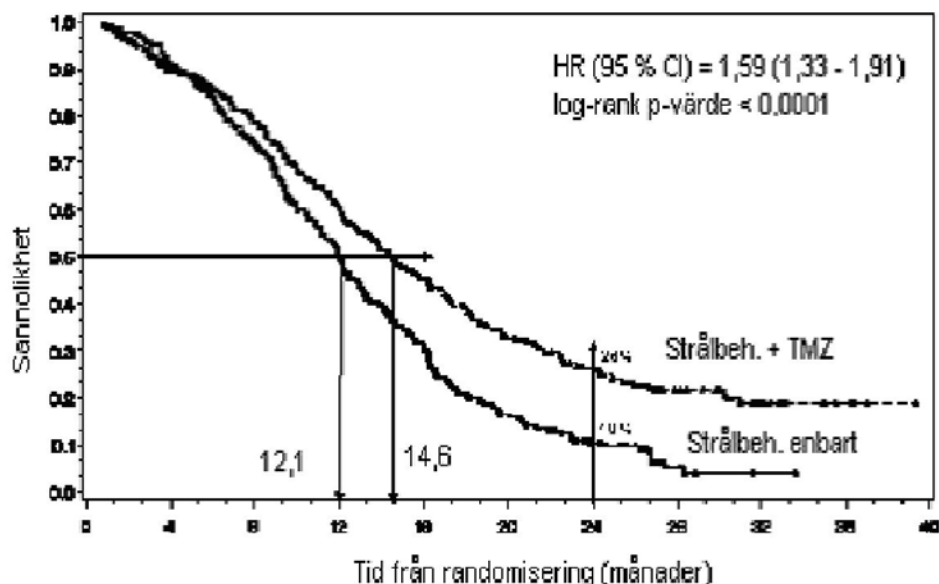


Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med en dålig prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

#### Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på  $\geq 80$ .

Data för tiden till försämring av neurologisk status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av  $< 70$  eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p =  $< 0,01$  till 0,03).

## *Recidiverande anaplastiskt astrocytom*

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarefrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållen progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

### Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande högggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O<sup>6</sup>- och N<sup>7</sup>-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. *In vivo* var t<sub>1/2</sub> för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

### Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av <sup>14</sup>C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

### Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

### Eliminering

Halveringstid (t<sub>1/2</sub>) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av <sup>14</sup>C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

## Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m<sup>2</sup> per cykel både för barn och vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymfocytära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### 5 mg hårda kapslar

##### Kapselns innehåll

Laktos

Natriumstärkelseglykolat (typ B)

Vinsyra

Stearinsyra

##### Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurylsulfat

##### Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Gul järnoxid (E172)

Blue #1/Briljantblått FCF Aluminium Lake (E133)



20 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Laktos

Natriumstärkelseglykolat (typ B)

Vinsyra

Stearinsyra

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Gul järnoxid (E172)

100 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Laktos

Natriumstärkelseglykolat (typ B)

Vinsyra

Stearinsyra

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

140 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Laktos

Natriumstärkelseglykolat (typ B)

Vinsyra

Stearinsyra

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Titandioxid (E171)

Blue #1/Briljantblått FCF Aluminium Lake (E133)

180 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Laktos

Natriumstärkelseglykolat (typ B)  
Vinsyra  
Stearinsyra

Kapselns hölje  
Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Natriumlaurylsulfat

Tryckfärg  
Shellack  
Propylenglykol  
Röd järnoxid (E172)

250 mg hårda kapslar  
Kapselns innehåll  
Laktos  
Natriumstärkelseglykolat (typ B)  
Vinsyra  
Stearinsyra

Kapselns hölje  
Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Natriumlaurylsulfat

Tryckfärg  
Shellack  
Propylenglykol  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium endosblister, bestående av en OPA (Oriented Poly Amide)/Aluminium/PVC (polyvinylklorid) formpressad film och en öppningsbar folie av aluminium med värmeförseglat lack. Förpackningsstorlek: blisterkartorna är förpackade i kartonger innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska inte öppnas. Om en kapsel skadas måste man undvika att pulverinnehållet kommer i kontakt med hud eller slemhinnor. Om Temozolomide SUN kommer i kontakt med hud eller slemhinnor tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att hålla kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara livshotande för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### 5 mg hårda kapslar

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

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

### 20 mg hårda kapslar

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

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

### 100 mg hårda kapslar

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

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

### 140 mg hårda kapslar

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

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

### 180 mg hårda kapslar

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

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

### 250 mg hårda kapslar

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

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännande: 13 juli 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 21 april 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING.**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG (blister)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar  
temozolomid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/013 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/014 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (blister)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/015 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/016 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (blister)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/017 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/018 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (blister)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/019 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/020 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 140 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (blister)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/021 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/022 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 180 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (blister)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar  
temozolomid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5x1 hård kapsel  
20x1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara dödligt för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Sväljes hela. Om en kapsel är skadad ska kontakt med hud, ögon eller näsa undvikas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/697/023 (5 hårda kapslar)  
EU/1/11/697/024 (20 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temozolomide SUN 250 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar  
temozolomid  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

SUN Pharma logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

ÖPPNAS HÄR

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar**  
**Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar**  
**Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar**  
**Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar**  
**Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar**  
**Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar**

temozolomid

### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Temozolomide SUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Temozolomide SUN
3. Hur du tar Temozolomide SUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Temozolomide SUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Temozolomide SUN är och vad det används för**

Temozolomide SUN innehåller läkemedlet temozolomid. Detta läkemedel används för behandling av tumörer.

Temozolomide SUN används för behandling av särskilda former av hjärntumörer:

- hos vuxna med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme. Temozolomide SUN används först tillsammans med strålbehandling (samtidig behandlingsfas) och därefter ensamt (monoterapifas).
- hos barn äldre än 3 år och vuxna patienter med malignt gliom, t.ex. glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom. Temozolomide SUN används för dessa tumörer om de återkommer eller förvärras efter standardbehandling.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Temozolomide SUN**

##### **Ta inte Temozolomide SUN**

- om du är allergisk mot temozolomid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allergisk reaktion mot dakarbazin (ett anticancerläkemedel som ibland kallas DTIC). Tecken på allergisk reaktion kan vara klåda, andnöd eller rosslingar eller svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals.
- om antalet av vissa typer av blodceller, t.ex. vita blodkroppar eller blodplättar, sjunker drastiskt (kallas myelosuppression). Dessa blodceller är viktiga som skydd mot infektioner och för en

fungerande blodkoagulering. Läkaren kommer att kontrollera ditt blod för att säkerställa att du har tillräckligt antal av dessa celler innan du börjar behandlingen.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Temozolomide SUN

- eftersom du ska följas noga avseende utveckling av en allvarlig form av lunginflammation som kallas *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Om du nyligen fått diagnosen glioblastoma multiforme kan du få Temozolomide SUN under 42 dagar i kombination med strålbehandling. I detta fall ordinerar din läkare även läkemedel som hjälp att förebygga denna typ av lunginflammation (PCP).
- om du någon gång har haft eller möjligtvis nu har hepatit B-infektion. Temozolomide SUN kan nämligen göra så att hepatit B blir aktivt igen och det kan i vissa fall leda till döden. Patienter kommer att undersökas noga av sin läkare med avseende på tecken på denna infektion innan behandling påbörjas.
- om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar och blodplättar, eller har problem med blodkoagulationen före start av behandling eller om du ufår detta problem under behandling. Ditt blod kommer att testas ofta under behandlingen för att övervaka biverkningar av Temozolomide SUN på dina blodceller. Din läkare kan minska dosen, avbryta, avsluta eller ändra på behandlingen. Du kan också behöva någon annan behandling. I vissa fall kan det bli nödvändigt att avsluta behandlingen med Temozolomide SUN.
- eftersom du kan ha en liten risk att få andra förändringar av blodceller, inklusive leukemi.
- om du är illamående och kräks, som är vanliga biverkningar av Temozolomide SUN (se avsnitt 4), kan din läkare skriva ut ett läkemedel (antiemetikum) för att förhindra kräkningar. Om du ofta kräks före eller under behandling, ska du fråga din läkare vid vilken tidpunkt det är bäst att ta Temozolomide SUN tills kräkningarna är under kontroll. Om du kräks efter att du tagit din dos ska du inte ta en andra dos samma dag.
- om du får feber eller symptom på en infektion ska du omedelbart kontakta läkare.
- om du är äldre än 70 år kan du vara mer infektionskänslig och lättare få blåmärken eller blödningar.
- om du har lever- eller njurproblem kan dosen Temozolomide SUN behöva justeras.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn yngre än 3 år eftersom erfarenhet saknas. Det finns endast begränsad information hos patienter äldre än 3 år som har tagit Temozolomide SUN.

### **Andra läkemedel och Temozolomide SUN**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte behandlas med Temozolomide SUN om du är gravid om inte din läkare klart sagt så.

Effektiva preventivmetoder måste användas av kvinnliga patienter som kan bli gravida Temozolomide SUN och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Amning ska avbrytas under behandling med Temozolomide SUN.

### **Manlig fertilitet**

Temozolomide SUN kan orsaka bestående infertilitet. Manliga patienter ska använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn under minst 3 månader efter avslutad behandling. Det rekommenderas att man rådfrågar om frysning av sperma innan behandlingen påbörjas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Temozolomide SUN kan göra att du känner dig trött eller sömning. Om så är fallet ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner eller cykel tills du vet hur du påverkas av detta läkemedel (se avsnitt 4).

### **Temozolomide SUN innehåller laktos**

Temozolomide SUN innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Temozolomide SUN**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Dosering och behandlingstid

Din läkare avgör lämplig dos Temozolomide SUN. Den baseras på din kroppsstorlek (längd och vikt) och om du har en återkommande tumör och tidigare fått cellgiftsbehandling (kemoterapi).

Du kan få andra läkemedel (antiemetika) att ta före och/eller efter intag av Temozolomide SUN för att förhindra eller kontrollera illamående och kräkningar.

### Patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Om du nyligen fått din diagnos sker behandlingen i två faser:

- först behandling tillsammans med strålbehandling (samtidig behandlingsfas)
- följt av behandling med enbart Temozolomide SUN (monoterapifas).

Under den samtidiga behandlingsfasen börjar din läkare med en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> av Temozolomide SUN (vanlig dos). Du tar denna dos varje dag under 42 till 49 dagar i kombination med strålbehandling. Dosen av Temozolomide SUN kan skjutas upp eller avbrytas, beroende på dina blodvärden och hur väl du tål läkemedlet under den samtidiga behandlingsfasen.

Du får behandlingsuppehåll under 4 veckor när strålbehandlingen är avslutad. Denna paus ger din kropp möjlighet till återhämtning.

Sedan påbörjas monoterapifasen.

Under monoterapifasen kan dosen och det sätt du tar Temozolomide SUN variera. Din läkare beräknar exakt vilken dos du ska ha. Det kan bli upp till 6 behandlingsperioder (cykler). Var och en av dessa varar i 28 dagar. Den första dosen blir 150 mg/m<sup>2</sup>. Du kommer att ta din nya dos av Temozolomide SUN en gång dagligen under de första 5 dagarna ("doseringsdagar") i varje cykel. Sedan kommer du att ha 23 dagar utan Temozolomide SUN. Detta ger en behandlingscykel på 28 dagar.

Efter dag 28 börjar nästa behandlingscykel. Du tar åter Temozolomide SUN en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan Temozolomide SUN. Dosen av Temozolomide SUN kan justeras, skjutas upp eller avbrytas, beroende på dina blodvärden och hur väl du tål läkemedlet under varje behandlingscykel.

### Patienter med återkommande tumörer eller tumörer som förvärrats (malignt gliom, t.ex. glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom) som endast tar Temozolomide SUN

En behandlingscykel med Temozolomide SUN varar i 28 dagar.

Du kommer endast att ta Temozolomide SUN en gång dagligen under de första 5 dagarna. Den dagliga dosen beror på om du har fått kemoterapi tidigare.

Om du inte tidigare har behandlats med kemoterapi blir din första dos av Temozolomide SUN 200 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna. Om du tidigare har behandlats med kemoterapi blir din första dos av Temozolomide SUN 150 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen under de första 5 dagarna. Sedan kommer du att ha 23 dagar utan Temozolomide SUN. Detta ger en behandlingscykel på 28 dagar.

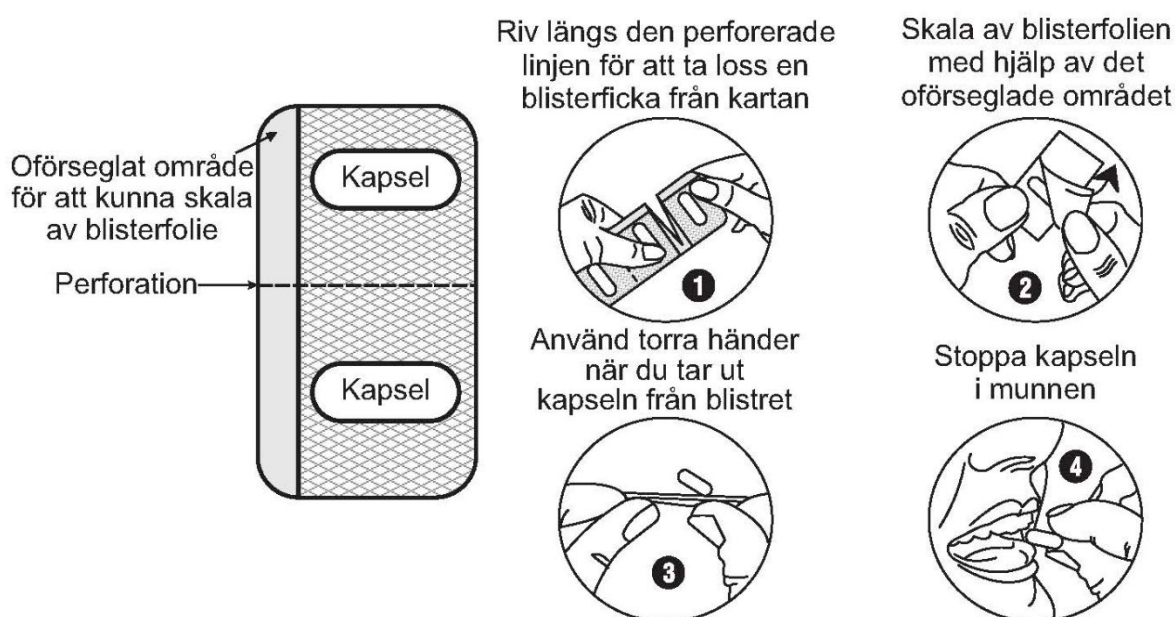
Efter dag 28 börjar nästa behandlingscykel. Du tar på nytt Temozolomide SUN en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan Temozolomide SUN.

Före varje behandlingscykel testas ditt blod för att se om dosen av Temozolomide SUN behöver justeras. Din läkare kan justera din dos för nästa behandlingscykel, beroende på dina blodtestresultat.

### Hur du tar Temozolomide SUN

Ta din dos av Temozolomide SUN en gång dagligen, helst samma tidpunkt varje dag.

Ta kapslarna på fastande mage, till exempel minst en timme innan du äter frukost. Svälj kapslarna hela med ett glas vatten. Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna. Om en kapsel är trasig, undvik att pulvret kommer i kontakt med huden, ögonen eller näsan. Om du av misstag får något i dina ögon eller näsa, skölj med vatten.



Du kan behöva ta mer än en kapsel åt gången, beroende på vilken dos du ordinerats. Du kan behöva ta olika styrkor av läkemedlet för att få rätt dos. Märkningen på kapseln anger styrkan av läkemedlet (se tabellen nedan).

Styrka	Märkning
Temozolomide SUN <b>5 mg</b> hårda kapslar	890 & 5 mg
Temozolomide SUN <b>20 mg</b> hårda kapslar	891 & 20 mg
Temozolomide SUN <b>100 mg</b> hårda kapslar	892 & 100 mg
Temozolomide SUN <b>140 mg</b> hårda kapslar	929 & 140 mg
Temozolomide SUN <b>180 mg</b> hårda kapslar	930 & 180 mg
Temozolomide SUN <b>250 mg</b> hårda kapslar	893 & 250 mg

Se till att du förstår exakt hur du ska göra och kommer ihåg följande:

- antalet kapslar som du måste ta varje doseringsdag. Be läkare eller apotekspersonal att skriva ned doseringen (inklusive märkningen)
- vilka dagar som är doseringsdagar.

Gå igenom dosen tillsammans med din läkare varje gång du börjar en ny behandlingscykel, eftersom den kan skilja sig från den föregående cykeln.

Ta alltid Temozolomide SUN exakt enligt läkarens anvisningar. Det är mycket viktigt att fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Felaktig dosering av läkemedlet kan få allvarliga konsekvenser för din hälsa.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Temozolomide SUN**

Om du av misstag tar fler Temozolomide SUN kapslar än läkaren ordinerat ska du omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### **Om du har glömt att ta Temozolomide SUN**

Ta den glömda dosen så snart som möjligt under samma dag. Om en hel dag har gått ska du kontakta läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, om inte din läkare instruerat dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta **omedelbart** läkare om du upplever något av följande:

- svår allergisk (överkänslighet) reaktion (nässelfeber, rosslingar eller andra andningssvårigheter)
- okontrollerad blödning
- kramper (konvulsioner)
- feber
- köldfrossa
- svår huvudvärk som inte försvinner.

Behandling med Temozolomide SUN kan orsaka en minskning av antalet av vissa typer av blodkroppar. Det kan innebära att du får blåmärken eller blödningar, anemi (brist på röda blodkroppar), feber och minskat motstånd mot infektioner. Minskningen av antalet blodkroppar är vanligtvis kortvarig. I vissa fall kan den vara längre och leda till en mycket allvarlig form av anemi (aplastisk anemi). Din läkare kommer att kontrollera ditt blod regelbundet för tecken på eventuella förändringar och avgör om du behöver någon speciell behandling. I vissa fall kan dosen av Temozolomide SUN minskas eller behandlingen avbrytas.

Övriga biverkningar som har rapporterats finns angivna i listan nedan:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

- aptitlöshet, talsvårigheter, huvudvärk
- kräkningar, illamående, diarré, förstoppning
- utslag, håravfall
- trötthet.

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- infektioner, infektioner i munhålan, sårinfektioner
- minskat antal blodkroppar (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni)
- allergisk reaktion
- förhöjt blodsocker
- försämrat minne, depression, ångest, förvirring, oförmåga att somna eller sova vidare
- försämrad koordination och balans
- koncentrationssvårigheter, förändringar i sinnestillstånd eller uppmärksamhet, glömska
- yrsel, försämrad känsel, stickningar, skakningar, smakförändringar
- partiell synförlust, onormal syn, dubbelseende, torra eller smärtande ögon
- dövhet, öronringningar, öronvärk
- blodproppar i lungor eller ben, högt blodtryck

- lunginflammation, andnöd, bronkit, hosta, bihåleinflammation
- mag- eller bukmärta, orolig mage/halsbränna, sväljsvårigheter
- torr hud, klåda
- muskelskador, muskelsvaghet, muskelvärk och smärta
- ledsmärta, ryggvärk
- täta urinträngningar, svårigheter att hålla tätt
- feber, influensaliknande symtom, värk, sjukdomskänsla, förkylning eller influensa
- vätskeretention, bensvullnad
- förhöjda nivåer av leverenzymmer
- viktning, viktuppgång
- strålskada.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- infektioner i hjärnan (meningoencefalit orsakad av herpesvirus) som kan ha dödlig utgång
- nya eller reaktiverade (återkommande) infektioner med cytomegalovirus
- reaktiverade hepatit B-virusinfektioner
- sekundär cancer inklusive leukemi
- minskat antal blodkroppar (pancytopeni, anemi, leukopeni)
- röda prickar under huden
- diabetes insipidus (symtom innefattar ökad urinmängd och törst), låga kaliumnivåer i blodet
- humörsvängningar, hallucinationer
- partiell förlamning, förändringar av luktsinnet
- försämrad hörsel, infektioner i mellanörat
- hjärtklappning (man kan känna hjärtslagen), värmevallningar
- uppblåst mage, svårigheter att kontrollera tarmrörelserna, hemorrojder, muntorrhet
- leverinflammation och leverskada (innefattar leversvikt med dödlig utgång), kolestas, förhöjd nivå av bilirubin
- blåsor på kroppen eller i munhålan, fjällande hud, hudreaktioner, smärtsam hudrodnad, allvarliga utslag med hudsvullnad (på handflator och fotsulor)
- ökad känslighet för solljus, urtikaria (nässelfeber), ökad svettning, förändrad hudfärg
- svårigheter att urinera
- vaginala blödningar, irritation i slidan, uteblivna eller kraftiga menstruationer, smärta i bröstet, sexuell impotens
- skakningar, ansiktssvullnad, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Temozolomide SUN ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktlig förtäring kan vara livshotande för barn.

Använd detta läkemedel före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Tala om för apotekspersonal om du märker några synliga förändringar av kapslarnas utseende.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.



## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är temozolomid.  
*Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.*  
*Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.*  
*Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.*  
*Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.*  
*Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.*  
*Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.*
- Övriga innehållsämnen är:  
*kapselns innehåll: laktos, natriumstärkelseglykolat (typ B), vinsyra, stearinsyra (se avsnitt 2 "Temozolomide SUN innehåller laktos").*  
*kapselns hölje: gelatin, titandioxid (E171), natriumlaurylsulfat*  
*tryckfärg:*  
*Temozolomide SUN 5 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), blue #1/Briljantblått FCF Aluminium Lake (E133).*  
*Temozolomide SUN 20 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).*  
*Temozolomide SUN 100 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), titandioxid (E171).*  
*Temozolomide SUN 140 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), blue #1/Briljantblått FCF Aluminium Lake (E133).*  
*Temozolomide SUN 180 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).*  
*Temozolomide SUN 250 mg hårda kapslar: shellack, propylenglykol, gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).*

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

#### 5 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 5 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i grönt bläck. Den övre halvan med tryck '890'. Den undre halvan med tryck '5 mg' och 2 ränder.

#### 20 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 20 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i gult bläck. Den övre halvan med tryck '891'. Den undre halvan med tryck '20 mg' och 2 ränder.

#### 100 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 100 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i rosa bläck. Den övre halvan med tryck '892'. Den undre halvan med tryck '100 mg' och 2 ränder.

#### 140 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 140 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i blått bläck. Den övre halvan med tryck '929'. Den undre halvan med tryck '140 mg' och 2 ränder.

#### 180 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 180 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i rött bläck. Den övre halvan med tryck '930'. Den undre halvan med tryck '180 mg' och 2 ränder.

### 250 mg hårda kapslar

Temozolomide SUN 250 mg hårda gelatinkapslar, med vit ogenomskinlig övre och undre kapselhalva, med tryck i svart bläck. Den övre halvan med tryck '893'. Den undre halvan med tryck '250 mg' och 2 ränder.

De hårda kapslarna finns tillgängliga i blisterkartor innehållande 5 kapslar. Förpackningar med 20 kapslar består av en kartong med 4 blisterkartor à 5 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Хрватска/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/Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises 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, Judeţul 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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>