

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Temodal 5 mg hörð hylki  
Temodal 20 mg hörð hylki  
Temodal 100 mg hörð hylki  
Temodal 140 mg hörð hylki  
Temodal 180 mg hörð hylki  
Temodal 250 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg temózólómíð (temozolomide).

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 132,8 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

### 20 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg temózólómíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 182,2 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

### 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg temózólómíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 175,7 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

### 140 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg temózólómíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 246 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

### 180 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg temózólómíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 316,3 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

### 250 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg temózólómíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 154,3 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

### 5 mg hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvítri skel og ógegnsæju grænu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „5 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

#### 20 mg hart hylki (hylki)

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju gulu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „20 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

#### 100 mg hart hylki (hylki)

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju bleiku loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „100 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

#### 140 mg hart hylki (hylki)

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel og bláu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „140 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

#### 180 mg hart hylki (hylki)

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju appelsínugulu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „180 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

#### 250 mg hart hylki (hylki)

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel og loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „250 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Temodal er ætlað til meðferðar á:

- fullorðnum sjúklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) samhliða geislameðferð og síðan sem einlyfjameðferð
- börnum þriggja ára og eldri, unglíngum og fullorðnum sjúklingum með illkynja tróðæxli (glioma) eins og margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) í heila sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað eftir hefðbundna meðferð.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Temodal skal eingöngu ávísað af sérfræðingum með reynslu af meðferð krabbameinsæxla í heila.

Gefa má ógleðistillandi lyf (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

##### Fullorðnir með nýgreint margfrumna taugakímsæxli

Temodal er gefið ásamt staðbundinni geislameðferð (samhliða fasi) og síðan í allt að 6 meðferðarlotum þar sem temózólómíð (TMZ) er gefið eitt og sér (einlyfjameðferð).

##### *Samhliða fasi*

TMZ er gefið til inntöku í skammtinum 75 mg/m<sup>2</sup> á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmtum). Ekki er mælt með að skammtar séu minnkaðir, en tekin

er ákvörðun vikulega um frest eða stöðvun á gjöf TMZ í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga.

Halda má áfram með TMZ skammtinn allt 42 daga samhliða tímabilið (í allt að 49 daga) ef öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt:

- heildarfjöldi daufkyrninga (neutrophils) (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$
- almenn viðmiðun eituráhrifa sem eru ekki blóðfræðileg  $\leq 1$ . stig (CTC) (nema fyrir hárlos, ógleði og uppköst).

Meðan á meðferð stendur á að gera heildarblóðkornatalningu vikulega. Gjöf TMZ á að rjúfa tímabundið eða stöðva varanlega í samhliða fasanum í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga eins og fram kemur í Töflu 1.

<i>Tafla 1. TMZ skammtahlé eða –stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur</i>		
Eituráhrif	TMZ hlé <sup>a</sup>	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Almenn viðmiðun eituráhrifa önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)	2. stig CTC	3. eða 4. stig CTC

a: Meðferð með samhliða gjöf TMZ má halda áfram þegar öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt: heildar-fjöldi daufkyrninga  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; eituráhrif önnur en blóðfræðileg  $\leq 1$ . stig skv. CTC (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)

### *Einlyfjafasi*

Fjórum vikum eftir að TMZ + geislameðferð samhliða fasa er lokið er TMZ gefið í allt að 6 meðferðarlotum sem einlyfjameðferð. Skammtur í 1. meðferðarlotu (einlyfjameðferð) er  $150 \text{ mg/m}^2$  einu sinni á dag í 5 daga og síðan 23 dagar án meðferðar. Við upphaf 2. meðferðarlotu er skammtur aukinn í  $200 \text{ mg/m}^2$  ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru  $\leq 2$ . stigs (nema fyrir hárlos, ógleði og uppköst), heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hafi skammtur ekki verið aukinn í 2. meðferðarlotu, á ekki að auka skammt í síðari meðferðarlotum. Þegar búið er að auka skammt, helst hann áfram  $200 \text{ mg/m}^2$  á dag fyrstu 5 daga þeirra meðferðarlota sem á eftir koma, nema ef eituráhrif koma fram. Beita á skammtaminnkunum og –stöðvunum í einlyfjameðferðarfasa í samræmi við töflur 2 og 3.

Meðan á meðferð stendur á að mæla heildarblóðkornafjölda á 22. degi (21 degi eftir fyrsta skammt TMZ). Minnka skal skammtinn eða stöðva gjöf í samræmi við töflu 3.

<i>Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð</i>		
Skammtagildi	Skammtur TMZ ( $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ )	Athugasemdir
-1	100	Minnkun vegna fyrri eituráhrifa
0	150	Skammtur í 1. meðferðarlotu
1	200	Skammtur í 2.-6. meðferðarlotu án eituráhrifa

<i>Tafla 3. TMZ skammtaminnkun eða -stöðvun meðan á einlyfjameðferð stendur</i>		
Eituráhrif	Minnka TMZ um 1 skammtagildi <sup>a</sup>	Stöðva TMZ
Heildarfjöldi daufkyrninga	$< 1,0 \times 10^9/l$	Sjá neðanmálgrein b
Blóðflagnafjöldi	$< 50 \times 10^9/l$	Sjá neðanmálgrein b
Almenn viðmiðun eituráhrifa (CTC) önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)	3. stig skv. CTC	4. stig <sup>b</sup> skv. CTC

- 
- a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.  
b: TMZ meðferð á að stöðva ef:
- skammtagildi -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) veldur enn óásætlanlegum eituráhrifum
  - sömu 3. stigs eituráhrif önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlös, ógleði, uppköst) koma aftur fram eftir skammtaminnkun.

Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað:

Meðferðarlota nær yfir 28 daga. Sjúklingar sem ekki hafa áður verið í krabbameinslyfjameðferð fá TMZ með inntöku í skammtinum 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð, fá byrjunarskammtinn 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag en í annari meðferðarlotu er skammturinn aukinn í 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eituráhrif séu til staðar (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

*Börn*

Hjá börnum 3 ára og eldri má einungis nota TMZ þegar um er að ræða illkynja tróðæxli (glioma) sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað. Reynsla af notkun hjá þessum börnum er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun TMZ hjá börnum yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

*Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörð TMZ eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og þeim sem eru með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf TMZ fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child's Class C) eða skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt lyfjahlvarfa eiginleikum TMZ, er ólíklegt að minnka þurfi skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða skerta nýrnastarfsemi af einhverju tagi. Samt sem áður verður að gæta varúðar þegar TMZ er gefið þessum sjúklingum.

*Aldraðir sjúklingar*

Samkvæmt athugun á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum 19-78 ára, hefur aldur ekki áhrif á úthreinsun TMZ. Hins vegar virðast aldrið sjúklingar (> 70 ára) vera í aukinni hættu á að fá dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4).

Aðferð við gjöf

Gefa á Temodal hörð hylki á fastandi maga.

Gleypa verður hylkin heil með glasi af vatni og má hvorki opna þau né tyggja.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn hefur verið gefinn, skal ekki gefa annan skammt þann daginn.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir dacarbazíni (DTIC).

Alvarleg mergbæling (sjá kafla 4.4)

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tækifærissýkingar og endurvirkjun sýkinga

Tækifærissýkingar (til að mynda *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga) og endurvirkjun sýkinga (til að mynda lifrabólga B og cytómegalóveirusýking) hafa komið fram meðan á TMZ meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

##### Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik heilahimnu- og heilabólgu af völdum herpesveiru (þ.m.t. banvæn tilvik) hjá sjúklingum sem fengu TMZ ásamt geislameðferð, þ.m.t. tilvik með samhliðagiðf stera.

##### *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga

Sýnt var fram á að sjúklingar sem fengu samhliða TMZ og geislameðferð í frumrannsókninni skv. löngu 42 daga meðferðaráætluninni voru í sérstakri hættu á að fá lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Því þarf að veita öllum sjúklingum sem fá samhliða TMZ og geislameðferð í 42 daga áætluninni (að hámarki í 49 daga) fyrirbyggjandi meðferð gegn PCP, hver svo sem hvítkornafjöldinn (lymphocyte count) er. Ef eitilfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eitilfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftar fram hjá þeim sem taka TMZ samkvæmt lengri meðferðaráætlun. Hins vegar ætti að fylgjast náið með öllum sjúklingum sem fá TMZ og þá sérstaklega þeim sem fá stera, með tilliti til PCP burtséð frá meðferðaráætluninni. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna öndunarbílunar hjá sjúklingum sem nota TMZ, einkum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni eða öðrum sterum.

##### Lifrabólga B

Greint hefur verið frá lifrabólgu vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru sem í nokkrum tilfellum olli dauða. Ráðfæra skal sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með sjúklingum og meðhöndla á viðeigandi hátt.

##### Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ. á m. banvænni lifrabílun hjá sjúklingum sem hafa fengið TMZ (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með TMZ hefst á að gera mælingar á grunnildum lifrarstarfsemi. Við óeðlilegar niðurstöður á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabílun, áður en meðferð með temózólómíði er hafin. Hjá sjúklingum sem fylgja 42 daga meðferðaráætlun á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi þegar meðferðarlotan er hálfnuð. Lifrarstarfsemi skal könnuð hjá öllum sjúklingum í lok hverrar meðferðarlotu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu við áframhaldandi meðferð. Eiturverkun á lifur getur komið fram nokkrum vikum eða meira eftir síðustu meðferð með temózólómíði.

##### Illkynja mein

Einnig hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum mergmisþroska og afleiddra (secondary), illkynja breytinga þ.m.t. kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.8).

##### Ógleðistillandi meðferð

Mjög algengt er að ógleði og uppköst tengist TMZ. Gefa má ógleðistillandi meðferð fyrir eða eftir gjöf TMZ.

### Fullorðnir sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum áður en fyrsti skammtur samhliðafasa er gefinn og eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum meðan á einlyfjameðferðarfasa stendur.

### Sjúklingar með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp eða versnað:

Sjúklingar sem hafa fengið alvarleg uppköst (3. eða 4. stig) í fyrri meðferðarlotum, þurfa e.t.v. ógleðistillandi meðferð.

### Rannsóknaniðurstöður

Sjúklingar meðhöndlaðir með TMZ geta fengið mergbælingu, þ.m.t. langvarandi blóðfrumnafæð sem getur leitt til vanmyndunarblóðleysis, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Útsetning fyrir lyfjum sem tengjast vanmyndunarblóðleysi, þ.m.t. karbamazepíni, fenytoíni og súlfametoxazóli/trímetóprími getur í sumum tilfellum gert mat erfiðara. Áður en lyfjagjöf hefst, verða eftirfarandi mæligildi að vera til staðar: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Fullkomna blóðkornatalningu verður að fá á degi 22 (21 degi eftir fyrsta skammtinn) eða innan 48 klst. þáðan í frá, og vikulega þar til að ANC er  $> 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna er  $> 100 \times 10^9/l$ . Ef ANC fellur niður í  $< 1,0 \times 10^9/l$ , eða ef fjöldi blóðflagna er  $< 50 \times 10^9/l$  í einhverri meðferðarlotunni, verður að minnka skammta í næstu meðferðarlotu um eitt skammtagildi (sjá kafla 4.2). Skammtagildi eru:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Minnsti ráðlagður skammtur er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Börn

Engin klínísk reynsla er af notkun TMZ fyrir börn yngri en þriggja ára. Reynsla fyrir eldri börn og unglinga er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### Aldraðir sjúklingar (> 70 ára)

Öldruðum sjúklingum virðist hættara við daufkyrningafæð (neutropenia) og blóðflagnafæð en yngri sjúklingum. Þess vegna þarf að gæta sérstakrar varúðar þegar TMZ er gefið öldruðum sjúklingum.

### Konur

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með TMZ stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Karlmenn

Karlmönnum sem fá TMZ er ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frystingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

### Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í sjálfstæðri I. stigs rannsókn olli gjöf TMZ með ranitidíni ekki breytingum á frásogi temózólómíðs eða útsetningu fyrir virka umbrotsefni þess, mónómetýl triázenóímídazól carboxamíd (MTIC).

Inntaka TMZ með fæðu veldur 33 % lækkun á  $C_{max}$  og 9 % lækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC).

Þar sem ekki er hægt að útiloka að breyting á  $C_{max}$  sé klínískt marktæk, skal ekki gefa Temodal með fæðu.

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenytóíns, karbamazepíns, ondansetrón, H<sub>2</sub>-reseptor blokka eða fenóbarbital. Tengja mátti litla en tölfræðilega marktæka minnkun á úthreinsun TMZ við gjöf lyfsins ásamt valpróin sýru.

Engar rannsóknir hafa farið fram til að ákveða áhrif TMZ á umbrot eða brotthvarf annarra lyfja. En þar sem TMZ umbrotnar ekki í lifur og er lítið próteinbundið, er ólíklegt að það hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja (sjá kafla 5.2).

Notkun TMZ með öðrum mergbælandi lyfjum getur aukið hættuna á mergbælingu.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kanínum sem fengu 150 mg/m<sup>2</sup> af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temodal handa barnshafandi konum. Ef til greina kemur að nota lyfið á meðgöngu, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort TMZ skilst út í brjóstamjólki, þess vegna á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

##### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með TMZ stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

##### Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eiturvekanir á erfðaeefni. Þess vegna skulu karlmenn sem fá meðferð með lyfinu nota örugga getnaðarvörn og þeim ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frystingu á sæði áður en meðferð hefst, vegna möguleika á að lyfjameðferð með TMZ hafi óafturkræf ófrjósemisáhrif.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TMZ hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þreytu og svefnhöfga (sjá kafla 4.8).



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

#### Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með TMZ í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar ógleði, uppköst, hægðatregða, lystarleysi, höfuðverkur, þreyta, krampar og útbrot. Flestar blóðmeinafræðilegar aukaverkanir sem greint var frá voru algengar; tíðni rannsóknaniðurstaðna af 3.- 4. gráðu er sýnd á eftir töflu 4.

Hjá sjúklingum með endurkomið eða ágengt tróðæxli (glioma) var ógleði (43%) og uppköst (36%) venjulega af 1. eða 2. gráðu (0 – 5 köst með uppköstum á 24 klukkustundum) og hættu annaðhvort af sjálfu sér eða var auðvelt að stjórna með hefðbundinni meðferð gegn uppköstum. Tíðni alvarlegrar ógleði og uppkasta var 4%.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram við notkun TMZ í klínískum rannsóknum og sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga <sup>a</sup> , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt <sup>†</sup> , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru <sup>†</sup> , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking <sup>†</sup> , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasýking, maga- og garnabólga <sup>b</sup>
<b>Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind</b>	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitulfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi <sup>†</sup> , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð
Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar:	Cushingssjúkdómur <sup>c</sup>
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkálíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði

<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli <sup>d</sup> , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömun, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
<b>Augu</b>	
Algengar:	Helftarblindu, þokusýn, sjóntruflun <sup>e</sup> , sjónsviðsgallar, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
<b>Eyru og vöndurhús</b>	
Algengar:	Heyrnarleysi <sup>f</sup> , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur <sup>g</sup>
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarvegjar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun <sup>†</sup> , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir <sup>h</sup> , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar:	Lifrabílun <sup>†</sup> , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlós
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
<b>Nýru og þvægfæri</b>	
Algengar:	Tíð þvæglát, þvægleki
Sjaldgæfar:	Þvæglátstregða
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þröttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur <sup>i</sup>
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar:	Hækkuð lifrarensím <sup>j</sup> , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
Algengar:	Áverki af geislameðferð <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Nær til kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu af völdum streptókokka

<sup>b</sup> Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

<sup>c</sup> Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

<sup>d</sup> Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyftaugakvilla

<sup>e</sup> Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

<sup>f</sup> Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

<sup>g</sup> Nær til eyrnaverks, óþæginda í eyrum

<sup>h</sup> Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

<sup>i</sup> Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

<sup>j</sup> Nær til hækkunar í prófum á lifrarástærsemi, hækkunar alanín amínótransferasa, hækkunar asparat amínótransferasa, hækkunar á lifrarensum

<sup>k</sup> Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

<sup>†</sup> Þar með talin tilvik sem reyndust banvæn

### Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

#### *Rannsóknarniðurstöður*

Vart varð við mergbælingu (daufkyrningafæð og blóðflagnafæð) sem er þekkt, skammtatakmarkandi eiturverkun flestra frumueyðandi lyfja, að meðtöldu TMZ. Þegar rannsóknastofufrávik og aukaverkanir í samhliða og einlyfjameðferðarfösum voru tekin saman, varð vart við 3. eða 4. stigs daufkyrningafrávik að meðtöldum tilvikum um daufkyrningafæð hjá 8 % sjúklinga. Vart varð við 3. eða 4. stigs blóðflagnafrávik að meðtöldum tilvikum um blóðflagnafæð hjá 14 % sjúklinga sem fengu TMZ.

## Illkynja tróðæxli sem tekur sig upp aftur eða versnar

### Rannsóknaniðurstöður

Blóðflagnafæð og daufkyrningafæð af 3. og 4. stigi kom fram hjá 19 % og 17 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru gegn illkynja tróðæxli. Þetta leiddi til innlagnar á sjúkrahús í 8 % tilfella og/eða til stöðvunar á TMZ meðferð í 4 % tilfella. Mergbæling var fyrirsjáanleg (einkum í fyrstu meðferðarlotu með lágsta gildið á milli dags 21 og dags 28) og bati kom fljótt í ljós, yfirleitt innan 1 – 2 vikna. Ekki varð vart við vaxandi mergbælingu. Blóðflagnafæð getur aukið hættuna á blæðingu og daufkyrningafæð eða hvítkornafæð getur aukið hættuna á sýkingu.

### Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í klínískum rannsóknum voru lægstu gildi daufkyrninga þekkt hjá 101 konu og 169 körlum og lægstu gildi blóðflagna þekkt hjá 110 konum og 174 körlum. Í fyrstu meðferðarlotunni var hærrí tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, eða 12 % samanborið við 5 % og hærrí tíðni 4. stigs blóðflagnafæðar ( $< 20 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, 9 % kvenna samanborið við 3 % karla. Í niðurstöðum frá 400 einstaklingum með tróðæxli sem tók sig upp aftur kom 4. stigs daufkyrningafæð fram hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla í fyrstu meðferðarlotunni. Í rannsókn hjá 288 einstaklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, kom 4. stigs daufkyrningafæð fram hjá 3 % kvenna samanborið við 0 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 1 % kvenna samanborið við 0 % karla í fyrstu meðferðarlotunni.

### Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þó svo að takmörkuð gögn liggi fyrir þá er talið að þol fyrir TMZ sé það sama hjá börnum og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi TMZ hjá börnum yngri en 3 ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m<sup>2</sup> skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og var tilkynnt með hvaða skammti sem er en væntanlega alvarlegri í stærri skömmtum. Ofskömmtun sem nam 10.000 mg (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) var metin hjá einum sjúklingi og markverðar aukaverkanir voru blóðfrumnafæð, hiti, bilun í mörgum líffærum og dauði. Til eru skýrslur um sjúklinga sem hafa tekið ráðlagðan skammt í meira en 5 daga (allt að 64 daga) þar sem tilkynntar aukaverkanir voru m.a. beinmergsbæling, með eða án sýkingar, í sumum tilfellum alvarlegar og langvarandi og sem leiddu til dauða. Í tifelli of stórskammts er þörf á blóðfræðilegu mati. Stuðningsmeðferð skal veitt eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf - Önnur alkýlerandi efni, ATC flokkur: L01A X03

## Verkunarháttur

Temózólómíð er tríazen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl tríazenóímídazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á 0<sup>6</sup>-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N<sup>7</sup>-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

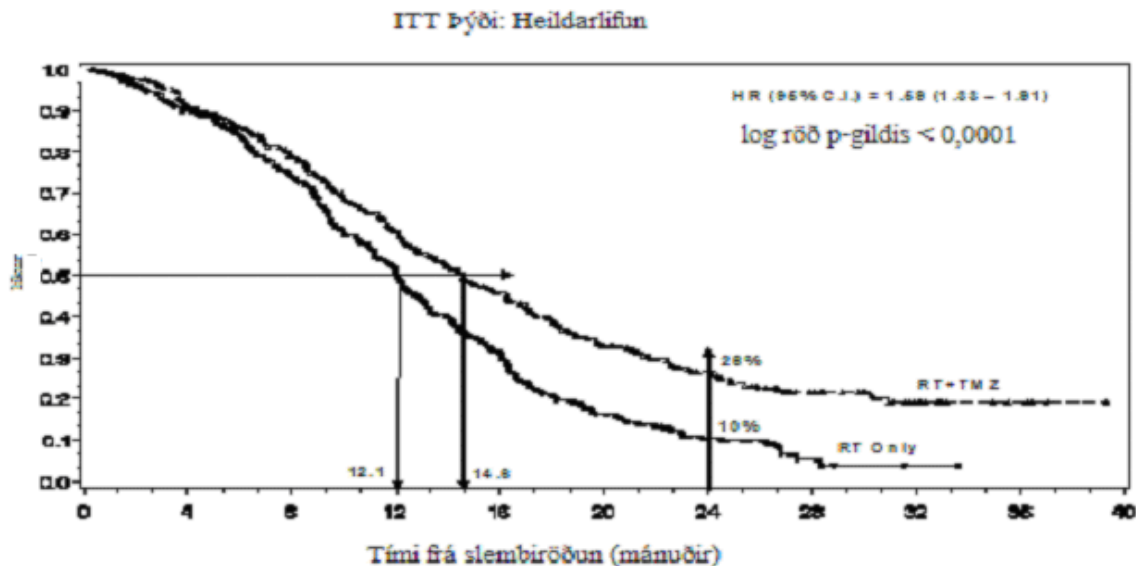
## Verkun og öryggi

### Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

573 sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá annaðhvort TMZ + geislameðferð (n=287) eða geislameðferð eina sér (n=286). Sjúklingar sem fengu TMZ + geislameðferð fengu samhliða TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einu sinni á dag frá fyrsta degi geislameðferðar fram á þann síðasta, í 42 daga (að hámarki 49 daga). Eftir þetta var gefin einlyfjameðferð með TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) á 1.-5. degi hverrar 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur og hófst hún 4 vikum eftir að geislameðferð lauk. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu einungis geislameðferð. Farið var fram á fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) meðan á geislameðferð og samhliða meðferð með TMZ stóð.

Í eftirfylgnihluta rannsóknarinnar var TMZ gefið sem björgunarmeðferð 161 sjúklingi af 282 (57 %) í hópnum sem fékk geislameðferð eina sér og 62 sjúklingum af þeim 277 (22 %) sem fengu TMZ ásamt geislameðferð.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) heildarlifunar var 1,59 (95 % öryggismörk áhættuhlutfalls =1,33-1,91) með log-rank p < 0,0001, TMZ hópnum í vil. Áætluð líkindi á að lifa 2 ár eða lengur (26 % á móti 10 %) eru hærrí hjá hópnum á geislameðferð + TMZ. Ef TMZ var gefið samhliða geislameðferð fylgt eftir með TMZ einlyfjameðferð við meðferð sjúklinga með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, leiddi það til tölfræðilega marktækt betri heildarlifunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1

Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun (þýði til meðferðar (ITT))

Niðurstöðurnar úr rannsókninni giltu ekki fyrir undirhóp sjúklinga með lélegan getustaðal (performance status) (WHO PS=2, n=70), en þar var heildarlifun og tími þar til sjúkdómur versnaði svipaður í báðum rannsóknahópunum. Engu að síður er talið að meðferðin hafi ekki í för með sér óásættanlega áhættu fyrir þennan sjúklingahóp.

### Illkynja tróðæxli sem hafa tekið sig upp aftur eða versnað

Upplýsingar um klíniska verkun hjá sjúklingum með margfrumna taugakímsæxli (Karnofsky getustaðall [KPS]  $\geq$  70), bata eða afturför eftir skurðaðgerð eða geislameðferð, byggðust á tveimur klínískum rannsóknum með TMZ til inntöku. Önnur var ekki-samanburðarrannsókn með 138 sjúklingum (29 % höfðu áður fengið aðra lyfjameðferð), og hin var slembiúrtaks samanburðarrannsókn á TMZ og procarbazín hjá alls 225 sjúklingum (67 % fengu áður meðferð byggða á nítrosúrea lyfjameðferð). Í báðum rannsóknunum var lokaviðmiðunargildi að lifa af án versnunar (PFS) skilgreint með MRI skanni eða versnun á taugastarfsemi. Í ekki-samanburðarrannsókninni, var PFS eftir 6 mánuði 19 %, meðallifun án versnunar 2,1 mánuður, og meðalheildarlifun 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI skanni var 8 %.

Í slembiúrtaks rannsókninni með virkum samanburði, var 6 mánaða PFS greinilega hærra fyrir TMZ en fyrir procarbazín (21 % á móti 8 % - chi-square  $p = 0,008$ ) með meðal PFS 2,89 mánuði og 1,88 mánuði (log rank  $p = 0,0063$ ). Meðallifun var 7,34 mánuðir og 5,66 mánuðir fyrir TMZ og procarbazín (log rank  $p = 0,33$ ). Eftir 6 mánuði var fjöldi lifandi sjúklinga greinilega hærra hjá þeim sem fengu TMZ (60 %) miðað við þá sem fengu procarbazín (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hjá sjúklingum sem höfðu áður verið í lyfjameðferð var batinn gefinn til kynna með KPS 80 eða yfir.

Upplýsingar um tímamann sem tók taugastarfsemi að versna var TMZ í hag miðað við procarbazín og eins var með versnun á afkastagetu sjúklings (lækkun á KPS um  $< 70$  eða lækkun að minnsta kosti um 30 stig). Meðaltíminn til að ná bata á þessum endapuntum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuðum lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank  $p = < 0,01$  til 0,03).

### *Endurkoma stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma)*

Í fjölsetra, framsýnni II. stigs rannsókn á mati á öryggi og verkun TMZ til inntöku til meðhöndlunar á sjúklingum með stjarnfrumuæxli eftir að sjúkdómurinn tók sig upp aftur í fyrsta sinn, var 6 mánaða lifun án versnunar 46 %. Lifun án versnunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlifun var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaráðila, var 35 % (13 CR og 43 PR) fyrir þá einstaklinga sem ákveðið var að meðhöndla,  $n=162$ . Hjá 43 sjúklingum var skýrt frá varanlegum sjúkdómi. 6 mánaða lifun án versnunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44 % með lifun án versnunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lifun án versnunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versnunar var náð, fylgir því áframhaldandi eða bætt lífsgæði.

### Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þol fyrir TMZ er svipað og hjá fullorðnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

TMZ hýdrólýserast sjálfkrafa við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH), aðallega í virku tegundina 3- metýl(tríazen-1-ýl)ímídazól-4-karboxamíð (MTIC). MTIC hýdrólýserast sjálfkrafa í 5amínó-ímídazól-4-karboxamíð (AIC), sem er þekkt milliefni í myndun púrína og kjarnsýra, og metýlhýdrázín sem talið er að sé virka alkýlerandi tegundin. Frumueyðandi verkun MTIC er aðallega talin vera vegna alkýleringar DNA, einkum í O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> sætum gúaníns. Miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir TMZ er útsetning fyrir MTIC  $\sim 2,4$  % og AIC 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  fyrir MTIC svipaður  $t_{1/2}$  fyrir temózólómíð, þ.e. 1,8 klst.

## Frásog

Eftir inntöku TMZ hjá fullorðnum frásogast það hratt og hámarksþéttni næst 20 mínútum eftir lyfjagjöf (meðaltími 0,5-1,5 klst.). Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu TMZ var meðalútskilnaður  $^{14}\text{C}$  með hægðum á 7 dögum 0,8 %, sem sýnir algjört frásog.

## Dreifing

TMZ er lítið próteinbundið (10-20 %) og þess vegna er ekki reiknað með að það hafi áhrif á efni sem eru mikið próteinbundin.

PET rannsóknir á mönnum og forklínísk gögn benda til að TMZ fari hratt yfir blóð-heilaþröskuld og finnist í heila- og mænuvökva. Staðfesting hefur fengist á einum sjúklingi að lyfið komist yfir í heila- og mænuvökva. Innihald TMZ í heila- og mænuvökva sem var mælt í AUC var u.þ.b. 30 % miðað við það sem er í blóðvökva, sem er í samræmi við þær upplýsingar sem fengist hafa frá dýrum.

## Brotthvarf

Helmingunartími ( $t_{1/2}$ ) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðal útskilnaðarleið  $^{14}\text{C}$  er um nýru. Eftir inntöku finnst um 5 - 10 % af gefnum skammti óbreyttur í þvagi á 24 klukkustundum og afgangurinn skilst út sem temózólómíð sýra, 5-amínóímíðazólcarboxamíð (AIC) eða sem óþekkt skautuð umbrotsefni.

Blóðvökvastyrkur eykst í réttu hlutfalli við skammta. Blóðvökvaúthreinsun, dreifingarrúmmál og helmingunartími eru óháð skömmtum.

## Sérstakir sjúklingahópar

Við rannsóknir á lyfjahvörfum TMZ, kom í ljós að blóðvökvaúthreinsun TMZ var óháð aldri, nýrnastarfsemi og tóbaksnotkun sjúklings. Í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega skerta lifrastarfsemi var lyfjavarfaferlið í blóðvökva svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi.

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m<sup>2</sup> í hverri meðferðarlotu, bæði fyrir börn og fullorðna.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum einnar meðferðarlotu (5 daga meðferð, 23 daga meðferðarhlé) og meðferða í þremur og sex lotum voru gerðar á rottum og hundum. Eiturverkanir urðu fyrst og fremst í beinmerg, áfrumnakerfi, eistum, meltingarvegi, við hærri skammta, sem voru banvænir 60-100 % þeirra rotta og hunda sem rannsakaðir voru, varð sjónhimnuhrörnun. Flestar eiturverkanirnar voru afturkræfar nema aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra og sjónhimnuhrörnun. En þar sem skammturinn sem olli sjónhimnuhrörnun var banvænn, og engin viðlíka áhrif hafa sést í klínískum rannsóknum, var þessi uppgötvun ekki talin hafa klíníska þýðingu.

TMZ er alkýlerandi efni sem hefur eiturverkanir á fósturvísa, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaefni. TMZ er eitradra fyrir rottur og hunda en fyrir menn, þar sem meðferðarskammtur hjá mönnum er nálægt því að vera minnsti banvæni skammturinn hjá rottum og hundum. Skammtaháð hvítkorna- og blóðflagnafæð virðist vera næm vísbending um eiturverkun. Ýmis æxli, þ.m.t. brjóstakrabbamein, húðkrabbamein, grunnfrumukrabbamein komu fram í sex-lota rannsókninni á rottum en engin æxli eða forstigsbreytingar sáust í rannsóknum á hundum. Rottur virðast vera sérstaklegar viðkvæmar fyrir æxlisvaldandi áhrifum TMZ, þar sem æxli myndaðist aðeins þremur mánuðum eftir að meðferð hófst. Þessi dul tími er mjög stuttur jafnvel fyrir alkýlerandi efni.

Niðurstöður úr Ames/salmonellu og á krómósómum í útæðablóði í eitilfrumum (HPBL) fráviksprófunum sýndu jákvæða stökkbreytingarsvörum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### 5 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,  
sterínsýra.

##### Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat,  
gult járnoxíð (E 172),  
indigókarmín (E 132).

##### Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,  
ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnoxíð (E 172).

#### 20 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,  
sterínsýra.

##### Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat,  
gult járnoxíð (E 172).

##### Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,  
ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnoxíð (E 172).

#### 100 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,



sterínsýra.

Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat,  
rautt járnnoxíð (E 172).

Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,  
ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnnoxíð (E 172).

140 mg hörð hylki

Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,  
sterínsýra.

Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat,  
indigókarmín (E 132)

Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,  
ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnnoxíð (E 172).

180 mg hörð hylki

Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,  
sterínsýra.

Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat,  
gult járnnoxíð (E 172),  
rautt járnnoxíð (E 172).

Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,

ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnóxið (E 172).

250 mg hörð hylki

Innihald hylkis:

vatnsfrír laktósi,  
vatnsfrí kísilkvoða,  
natríum-glýkólatsterkja tegund A,  
vínsýra,  
sterínsýra.

Gelatínhylki:

gelatín,  
títandíoxíð (E 171),  
natríumlaurylsúlfat.

Prentblek:

shellac,  
própýlenglýkól (E 1520),  
hreinsað vatn,  
ammóníumhýdroxíð,  
kalíumhýdroxíð,  
svart járnóxið (E 172).

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokarnir eru úr lágbéttni pólýetýleni (innsta lagið), áli og pólýetýlen tereþalati. Hver skammtapoki inniheldur 1 hart hylki, skammtapokarnir eru í pappaðskju. Askjan inniheldur 5 eða 20 hörð hylki, hvert hylki er í lokuðum skammtapoka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki má opna hylkin. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að innihaldið komist í snertingu við húð eða slímhúð. Ef Temodal kemst í snertingu við húð eða slímhúð, skal þvo svæðið strax vandlega með sápuvatni.

Ráðleggja skal sjúklingum að geyma hylkin þar sem börn hvorki ná ekki til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

5 mg hörð hylki

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg hörð hylki

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg hörð hylki

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg hörð hylki

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg hörð hylki

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg hörð hylki

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 janúar 1999

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2008

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Temodal 2,5 mg/ml innrennslisstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af temózólómíði.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af innrennslislausn 2,5 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 55,2 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvítt duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Temodal er ætlað til meðferðar á:

- fullorðnum sjúklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) samhliða geislameðferð og síðan sem einlyfjameðferð
- börnum þriggja ára og eldri, unglíngum og fullorðnum sjúklingum með illkynja tróðæxli (glioma) eins og margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) í heila sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað eftir hefðbundna meðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Temodal skal eingöngu ávísað af sérfræðingum með reynslu af meðferð krabbameinsæxla í heila.

Gefa má ógleðistillandi lyf (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

#### Fullorðnir með nýgreint margfrumna taugakímsæxli

Temodal er gefið ásamt staðbundinni geislameðferð (samhliða fasi) og síðan í allt að 6 meðferðarlotum þar sem temózólómíð (TMZ) er gefið eitt og sér (einlyfjameðferð).

#### *Samhliða fasi*

TMZ skammtur er 75 mg/m<sup>2</sup> á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmtum). Ekki er mælt með að skammtar séu minnkaðir, en tekin er ákvörðun vikulega um frest eða stöðvun á gjöf TMZ í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga. Halda má áfram með TMZ skammtinn allt 42 daga samhliða tímabilið (í allt að 49 daga) ef öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt:

- heildarfjöldi daufkyrninga (neutrophils) (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$

- almenn viðmiðun eituráhrifa sem eru ekki blóðfræðileg  $\leq$  1. stig (CTC) (nema fyrir hárlos, ógleði og uppköst).

Meðan á meðferð stendur á að gera heildarblóðkornatalningu vikulega. Gjóf TMZ á að rjúfa tímabundið eða stöðva varanlega í samhliða fasanum í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga eins og fram kemur í Töflu 1.

<i>Tafla 1. TMZ skammtahlé eða –stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur</i>		
Eituráhrif	TMZ hlé <sup>a</sup>	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Almenn viðmiðun eituráhrifa önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)	2. stig CTC	3. eða 4. stig CTC

a: Meðferð með samhliða gjöf TMZ má halda áfram þegar öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt: heildar-fjöldi daufkyrninga  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; eituráhrif önnur en blóðfræðileg  $\leq$  1. stig skv. CTC (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)

### *Einlyfjafasi*

Fjórum vikum eftir að TMZ + geislameðferð samhliða fasa er lokið er TMZ gefið í allt að 6 meðferðarlotum sem einlyfjameðferð. Skammtur í 1. meðferðarlotu (einlyfjameðferð) er  $150 \text{ mg/m}^2$  einu sinni á dag í 5 daga og síðan 23 dagar án meðferðar. Við upphaf 2. meðferðarlotu er skammtur aukinn í  $200 \text{ mg/m}^2$  ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru  $\leq$  2. stigs (nema fyrir hárlos, ógleði og uppköst), heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hafi skammtur ekki verið aukinn í 2. meðferðarlotu, á ekki að auka skammt í síðari meðferðarlotum. Þegar búið er að auka skammt, helst hann áfram  $200 \text{ mg/m}^2$  á dag fyrstu 5 daga þeirra meðferðarlota sem á eftir koma, nema ef eituráhrif koma fram. Beita á skammtaminnkunum og –stöðvunum í einlyfjameðferðarfasa í samræmi við töflur 2 og 3.

Meðan á meðferð stendur á að mæla heildarblóðkornafjölda á 22. degi (21 degi eftir fyrsta skammt TMZ). Minnka skal skammtinn eða stöðva gjöf í samræmi við töflu 3.

<i>Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð</i>		
Skammtagildi	Skammtur TMZ ( $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ )	Athugasemdir
-1	100	Minnkun vegna fyrri eituráhrifa
0	150	Skammtur í 1. meðferðarlotu
1	200	Skammtur í 2.-6. meðferðarlotu án eituráhrifa

<i>Tafla 3. TMZ skammtaminnkun eða -stöðvun meðan á einlyfjameðferð stendur</i>		
Eituráhrif	Minnka TMZ um 1 skammtagildi <sup>a</sup>	Stöðva TMZ
Heildarfjöldi daufkyrninga	$< 1,0 \times 10^9/l$	Sjá neðanmálgrein b
Blóðflagnafjöldi	$< 50 \times 10^9/l$	Sjá neðanmálgrein b
Almenn viðmiðun eituráhrifa (CTC) önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst)	3. stig skv. CTC	4. stig <sup>b</sup> skv. CTC

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) veldur enn óásættanlegum eituráhrifum
- sömu 3. stigs eituráhrif önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlos, ógleði, uppköst) koma aftur fram eftir skammtaminnkun.

### Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað:

Meðferðarlota nær yfir 28 daga. Sjúklingar sem ekki hafa áður verið í krabbameinslyfjameðferð fá TMZ skammtinn 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð, fá byrjunarskammtinn 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag en í annarri meðferðarlotu er skammturinn aukinn í 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eituráhrif séu til staðar (sjá kafla 4.4).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Börn*

Hjá börnum 3 ára og eldri má einungis nota TMZ þegar um er að ræða illkynja tróðæxli (glioma) sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað. Reynsla af notkun hjá þessum börnum er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun TMZ hjá börnum yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöndur TMZ eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og þeim sem eru með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf TMZ fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child's Class C) eða skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt lyfjahlöndur TMZ, er ólíklegt að minnka þurfi skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða skerta nýrnastarfsemi af einhverju tagi. Samt sem áður verður að gæta varúðar þegar TMZ er gefið þessum sjúklingum.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Samkvæmt athugun á lyfjahlöndur hjá sjúklingum 19-78 ára, hefur aldur ekki áhrif á úthreinsun TMZ. Hins vegar virðast aldrið sjúklinga (> 70 ára) vera í aukinni hættu á að fá dauðkyrningafæð og blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4).

### Aðferð við gjöf

Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn, á **eingöngu** að gefa **með innrennsli í bláæð**. **Ekki má** gefa það á annan máta, svo sem í mænuvökva, í vöðva eða undir húð. Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn má gefa í sömu innrennslistöngu og 0,9% natríum klóríð innrennsli. Ekki má blanda það með dextrósa lausnum.

Gefa skal réttan skammt af TMZ með innrennsli í æð með dælu á 90 mínútum.

Líkt og gildir um svipuð krabbameinslyf skal gæta varúðar til að koma í veg fyrir að lyfið berist út fyrir æðar. Greint var frá staðbundnum aukaverkunum, sem flestar voru vægar og tímabundnar, hjá sjúklingum sem fengu Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn. Forklínískar rannsóknir sýndu ekki varanlegar vefjaskemmdir (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Temodal er einnig fáanlegt sem hörð hylki (til inntöku). Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn, gefið sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum, er jafngilt hörðu hylkjunum (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir dacarbazíni (DTIC).

Alvarleg mergbæling (sjá kafla 4.4)

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tækifærissýkingar og endurvirkjun sýkinga

Tækifærissýkingar (til að mynda *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga) og endurvirkjun sýkinga (til að mynda lifrabólga B og cytómegalóveirusýking) hafa komið fram meðan á TMZ meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

##### Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik heilahimnu- og heilabólgu af völdum herpesveiru (þ.m.t. banvæn tilvik) hjá sjúklingum sem fengu TMZ ásamt geislameðferð, þ.m.t. tilvik með samhliðagjöf stera.

##### *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga

Sýnt var fram á að sjúklingar sem fengu samhliða TMZ og geislameðferð í frumrannsókninni skv. löngu 42 daga meðferðaráætluninni voru í sérstakri hættu á að fá lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Því þarf að veita öllum sjúklingum sem fá samhliða TMZ og geislameðferð í 42 daga áætluninni (að hámarki í 49 daga) fyrirbyggjandi meðferð gegn PCP, hver svo sem hvítkornafjöldinn (lymphocyte count) er. Ef eitilfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eitilfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftar fram hjá þeim sem taka TMZ samkvæmt lengri meðferðaráætlun. Hins vegar ætti að fylgjast náið með öllum sjúklingum sem fá TMZ og þá sérstaklega þeim sem fá stera, með tilliti til PCP burtséð frá meðferðaráætluninni. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna öndunarbílunar hjá sjúklingum sem nota TMZ, einkum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni eða öðrum sterum.

##### Lifrabólga B

Greint hefur verið frá lifrabólgu vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru sem í nokkrum tilfellum olli dauða. Ráðfæra skal sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með sjúklingum og meðhöndla á viðeigandi hátt.

##### Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ. á m. banvænni lifrabílun hjá sjúklingum sem hafa fengið TMZ (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með TMZ hefst á að gera mælingar á grunnildum lifrarstarfsemi. Við óeðlilegar niðurstöður á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabílun, áður en meðferð með temózólómíði er hafin. Hjá sjúklingum sem fylgja 42 daga meðferðaráætlun á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi þegar meðferðarlotan er hálfnuð. Lifrarstarfsemi skal könnuð hjá öllum sjúklingum í lok hverrar meðferðarlotu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu við áframhaldandi meðferð. Eiturverkun á lifur getur komið fram nokkrum vikum eða meira eftir síðustu meðferð með temózólómíði.

##### Illkynja mein

Einnig hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum mergmisþroska og afleiddra (secondary), illkynja breytinga þ.m.t. kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.8).

##### Ógleðistillandi meðferð

Mjög algengt er að ógleði og uppköst tengist TMZ. Gefa má ógleðistillandi meðferð fyrir eða eftir gjöf TMZ.

### Fullorðnir sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum áður en fyrsti skammtur samhliðafasa er gefinn og eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum meðan á einlyfjameðferðarfasa stendur.

### Sjúklingar með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp eða versnað:

Sjúklingar sem hafa fengið alvarleg uppköst (3. eða 4. stig) í fyrri meðferðarlotum, þurfa e.t.v. ógleðistillandi meðferð.

### Rannsóknaniðurstöður

Sjúklingar meðhöndlaðir með TMZ geta fengið mergbælingu, þ.m.t. langvarandi blóðfrumnafæð sem getur leitt til vanmyndunarblóðleysis, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Útsetning fyrir lyfjum sem tengjast vanmyndunarblóðleysi, þ.m.t. karbamazepíni, fenytoíni og súlfametoxazóli/trímetóprími getur í sumum tilfellum gert mat erfiðara. Áður en lyfjagjöf hefst, verða eftirfarandi mæligildi að vera til staðar: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Fullkomna blóðkornatalningu verður að fá á degi 22 (21 degi eftir fyrsta skammtinn) eða innan 48 klst. þáðan í frá, og vikulega þar til að ANC er  $> 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna er  $> 100 \times 10^9/l$ . Ef ANC fellur niður í  $< 1,0 \times 10^9/l$ , eða ef fjöldi blóðflagna er  $< 50 \times 10^9/l$  í einhverri meðferðarlotunni, verður að minnka skammta í næstu meðferðarlotu um eitt skammtagildi (sjá kafla 4.2). Skammtagildi eru: 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> og 200 mg/m<sup>2</sup>. Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Börn

Engin klínísk reynsla er af notkun TMZ fyrir börn yngri en þriggja ára. Reynsla fyrir eldri börn og unglinga er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### Aldraðir sjúklingar (> 70 ára)

Öldruðum sjúklingum virðist hættara við daufkyrningafæð (neutropenia) og blóðflagnafæð en yngri sjúklingum. Þess vegna þarf að gæta sérstakrar varúðar þegar TMZ er gefið öldruðum sjúklingum.

### Konur

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með TMZ stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Karlmenn

Karlmönnum sem fá TMZ er ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frystingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

### Natríum

Lyfið inniheldur 55,2 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 2,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Í sjálfstæðri I. stigs rannsókn olli gjöf TMZ með ranitidíni ekki breytingum á frásogi temózólómíðs eða útsetningu fyrir virka umbrotsefni þess, mónómetyl tríazenómíðazól carboxamíð (MTIC).



Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenýtóíns, karbamazepíns, ondansetrón, H<sub>2</sub>-reseptor blokka eða fenóbarbital. Tengja mátti litla en tölfræðilega marktæka minnkun á úthreinsun TMZ við gjöf lyfsins ásamt valpróin síru.

Engar rannsóknir hafa farið fram til að ákveða áhrif TMZ á umbrot eða brotthvarf annarra lyfja. En þar sem TMZ umbrotnar ekki í lifur og er lítið próteinbundið, er ólíklegt að það hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja (sjá kafla 5.2).

Notkun TMZ með öðrum mergbælandi lyfjum getur aukið hættuna á mergbælingu.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kanínum sem fengu 150 mg/m<sup>2</sup> af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temodal handa barnshafandi konum. Ef til greina kemur að nota lyfið á meðgöngu, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort TMZ skilst út í brjóstamjólk, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með TMZ stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eitruverkanir á erfðaeftni. Þess vegna skulu karlmenn sem fá meðferð með lyfinu nota örugga getnaðarvörn og þeim ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frystingu á sæði áður en meðferð hefst, vegna möguleika á að lyfjameðferð með TMZ hafi óafturkræf ófrjósemisáhrif.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

TMZ hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þreytu og svefnhöfga (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

### Reynsla úr klínískum rannsóknum með hörð hylki

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með TMZ í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar ógleði, uppköst, hægðatregða, lystarleysi, höfuðverkur, þreyta, krampar og útbrot. Flestar blóðmeinafræðilegar aukaverkanir sem greint var frá voru algengar; tíðni rannsóknaniðurstaðna af 3.- 4. gráðu er sýnd á eftir töflu 4.

Hjá sjúklingum með endurkomið eða ágengt tröðæxli (glioma) var ógleði (43%) og uppköst (36%) venjulega af 1. eða 2. gráðu (0 – 5 köst með uppköstum á 24 klukkustundum) og hættu annaðhvort af sjálfu sér eða var auðvelt að stjórna með hefðbundinni meðferð gegn uppköstum. Tíðni alvarlegrar ógleði og uppkasta var 4%.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram við notkun TMZ í klínískum rannsóknum og sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga <sup>a</sup> , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt <sup>†</sup> , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru <sup>†</sup> , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking <sup>†</sup> , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasyking, maga- og garnabólga <sup>b</sup>
<b>Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind</b>	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitulfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi <sup>†</sup> , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð
Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar:	Cushingssjúkdómur <sup>c</sup>
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði

Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli <sup>d</sup> , náladofi, svefnhöfði, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömun, utanstrýturöskun, lyktarglöp, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
<b>Augu</b>	
Algengar:	Helftarblindu, þokusýn, sjóntruflun <sup>e</sup> , sjónsviðsgallar, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar:	Heyrnarleysi <sup>f</sup> , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur <sup>g</sup>
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarvegar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun <sup>†</sup> , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir <sup>h</sup> , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar:	Lifrabílun <sup>†</sup> , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamýndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði

<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Algengar:	Tíð þvaglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þvaglátstregða
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur <sup>i</sup>
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar:	Hækkuð lifrarendím <sup>l</sup> , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
Algengar:	Áverki af geislameðferð <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Nær til kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu af völdum streptókokka

<sup>b</sup> Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

<sup>c</sup> Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

<sup>d</sup> Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

<sup>e</sup> Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

<sup>f</sup> Nær til heymarleysis, tvíhliða heymarleysis, skyntaugaheymarleysis, einhliða heymarleysis

<sup>g</sup> Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

<sup>h</sup> Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

<sup>i</sup> Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

<sup>j</sup> Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín aminótransferasa, hækkunar asparat aminó transferasa, hækkunar á lifrarendímum

<sup>k</sup> Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

<sup>†</sup> Þar með talin tilvik sem reyndust banvæn

### Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

#### *Rannsóknaniðurstöður*

Vart varð við mergbælingu (daufkyrningafæð og blóðflagnafæð) sem er þekkt, skammtatakmarkandi eiturverkun flestra frumueyðandi lyfja, að meðtöldu TMZ. Þegar rannsóknastofufrávik og aukaverkanir í samhliða og einlyfjameðferðarfösum voru tekin saman, varð vart við 3. eða 4. stigs daufkyrningafrávik að meðtöldum tilvikum um daufkyrningafæð hjá 8 % sjúklinga. Vart varð við 3. eða 4. stigs blóðflagnafrávik að meðtöldum tilvikum um blóðflagnafæð hjá 14 % sjúklinga sem fengu TMZ.

### Illkynja tróðæxli sem tekur sig upp aftur eða versnar

#### *Rannsóknaniðurstöður*

Blóðflagnafæð og daufkyrningafæð af 3. og 4. stigi kom fram hjá 19 % og 17 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru gegn illkynja tróðæxli. Þetta leiddi til innlagnar á sjúkrahús í 8 % tilfella og/eða til stöðvunar á TMZ meðferð í 4 % tilfella. Mergbæling var fyrirsjáanleg (einkum í fyrstu meðferðarlotu með lægsta gildið á milli dags 21 og dags 28) og bati kom fljótt í ljós, yfirleitt innan 1 – 2 vikna. Ekki varð vart við vaxandi mergbælingu. Blóðflagnafæð getur aukið hættuna á blæðingu og daufkyrningafæð eða hvítkornafæð getur aukið hættuna á sýkingu.

## Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í klínískum rannsóknum voru lægstu gildi daufkyrninga þekkt hjá 101 konu og 169 körlum og lægstu gildi blóðflagna þekkt hjá 110 konum og 174 körlum. Í fyrstu meðferðarlotunni var hærri tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, eða 12 % samanborið við 5 % og hærri tíðni 4. stigs blóðflagnafæðar ( $< 20 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, 9 % kvenna samanborið við 3 % karla. Í niðurstöðum frá 400 einstaklingum með tróðæxli sem tók sig upp aftur kom 4. stigs daufkyrningafæð fram hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla í fyrstu meðferðarlotunni. Í rannsókn hjá 288 einstaklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, kom 4. stigs daufkyrningafæð fram hjá 3 % kvenna samanborið við 0 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 1 % kvenna samanborið við 0 % karla í fyrstu meðferðarlotunni.

## Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þó svo að takmörkuð gögn liggi fyrir þá er talið að þol fyrir TMZ sé það sama hjá börnum og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi TMZ hjá börnum yngri en 3 ára.

### Reynsla af notkun lyfsins í æð í klínískum rannsóknum

Temodal 2,5 mg/ml innrennslisstofn, lausn, gefur jafnstóran skammt af TMZ og sömu útsetningu fyrir bæði TMZ og virku umbrotsefni þess MTIC og samsvarandi Temodal hörð hylki (sjá kafla 5.2). Aukaverkanir sem greint var frá í rannsóknunum tveimur með lyfjaform til að gefa í æð (n=35) en ekki í rannsóknum á hörðu hylkjunum voru viðbrögð á innrennslisstað: verkur, erting, kláði, hiti, bólga og hörundsroði, sem og margúll.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m<sup>2</sup> skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og var tilkynnt með hvaða skammti sem er en væntanlega alvarlegri í stærri skömmtnun. Ofskömmtnun sem nam 10.000 mg (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) var metin hjá einum sjúklingi og markverðar aukaverkanir voru blóðfrumnafeð, hiti, bilun í mörgum líffærum og dauði. Til eru skýrslur um sjúklinga sem hafa tekið ráðlagðan skammt í meira en 5 daga (allt að 64 daga) þar sem tilkynntar aukaverkanir voru m.a. beinmergsbæling, með eða án sýkingar, í sumum tilfellum alvarlegar og langvarandi og sem leiddu til dauða. Í tifelli of stórs skammts er þörf á blóðfræðilegu mati. Stuðningsmeðferð skal veitt eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf - Önnur alkýlerandi efni, ATC flokkur: L01A X03

### Verkunarháttur

Temózólómíð er tríazen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna

alkýlingar á 0<sup>6</sup>-sæti á guaníni og með viðbótar alkýlingu á N<sup>7</sup>-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

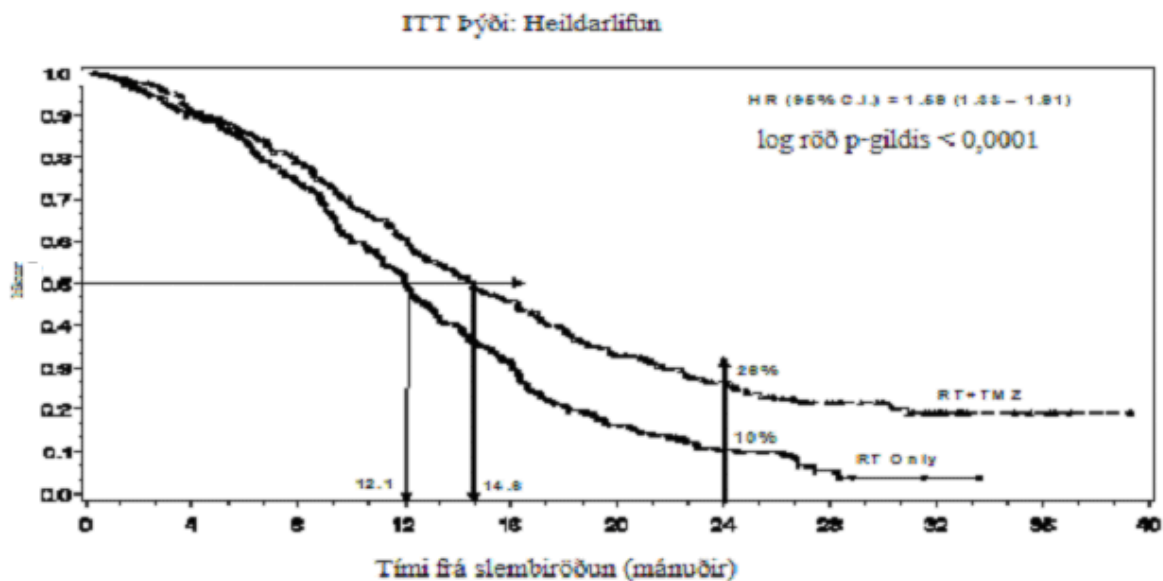
## Verkun og öryggi

### Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

573 sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá annaðhvort TMZ + geislameðferð (n=287) eða geislameðferð eina sér (n=286). Sjúklingar sem fengu TMZ + geislameðferð fengu samhliða TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einu sinni á dag frá fyrsta degi geislameðferðar fram á þann síðasta, í 42 daga (að hámarki 49 daga). Eftir þetta var gefin einlyfjameðferð með TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) á 1.-5. degi hverrar 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur og hófst hún 4 vikum eftir að geislameðferð lauk. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu einungis geislameðferð. Farið var fram á fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) meðan á geislameðferð og samhliða meðferð með TMZ stóð.

Í eftirfylgnihluta rannsóknarinnar var TMZ gefið sem björgunarmeðferð 161 sjúklingi af 282 (57 %) í hópnum sem fékk geislameðferð eina sér og 62 sjúklingum af þeim 277 (22 %) sem fengu TMZ ásamt geislameðferð.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) heildarlifunar var 1,59 (95 % öryggismörk áhættuhlutfalls =1,33-1,91) með log-rank p < 0,0001, TMZ hópnum í vil. Áætluð líkindi á að lifa 2 ár eða lengur (26 % á móti 10 %) eru hærri hjá hópnum á geislameðferð + TMZ. Ef TMZ var gefið samhliða geislameðferð fylgt eftir með TMZ einlyfjameðferð við meðferð sjúklinga með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, leiddi það til tölfræðilega marktækt betri heildarlifunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun (þýði til meðferðar (ITT))

Niðurstöðurnar úr rannsókninni giltu ekki fyrir undirhóp sjúklinga með lélegan getustaðal (performance status) (WHO PS=2, n=70), en þar var heildarlifun og tími þar til sjúkdómur versnaði svipaður í báðum rannsóknahópnum. Engu að síður er talið að meðferðin hafi ekki í för með sér óásættanlega áhættu fyrir þennan sjúklingahóp.

### Illkynja tróðæxli sem hafa tekið sig upp aftur eða versnað

Upplýsingar um klíniska verkun hjá sjúklingum með margfrumna taugakímsæxli (Karnofsky getustaðall [KPS]  $\geq 70$ ), bata eða afturför eftir skurðaðgerð eða geislameðferð, byggðust á tveimur klínískum rannsóknum með TMZ til inntöku. Önnur var ekki-samanburðarrannsókn með 138 sjúklingum (29 % höfðu áður fengið aðra lyfjameðferð), og hin var slembiúrtaks samanburðarrannsókn á TMZ og procarbazíni hjá alls 225 sjúklingum (67 % fengu áður meðferð byggða á nítroúrea lyfjameðferð). Í báðum rannsóknunum var lokaviðmiðunargildi að lifa af án versunar (PFS) skilgreint með MRI skanni eða versnun á taugastarfsemi. Í ekki-samanburðarrannsókninni, var PFS eftir 6 mánuði 19 %, meðallifun án versunar 2,1 mánuður, og meðalheildarlifun 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI skanni var 8 %.

Í slembiúrtaks rannsókninni með virkum samanburði, var 6 mánaða PFS greinilega hærra fyrir TMZ en fyrir procarbazín (21 % á móti 8 % - chi-square  $p = 0,008$ ) með meðal PFS 2,89 mánuði og 1,88 mánuði (log rank  $p = 0,0063$ ). Meðallifun var 7,34 mánuðir og 5,66 mánuðir fyrir TMZ og procarbazín (log rank  $p = 0,33$ ). Eftir 6 mánuði var fjöldi lifandi sjúklinga greinilega hærra hjá þeim sem fengu TMZ (60 %) miðað við þá sem fengu procarbazín (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hjá sjúklingum sem höfðu áður verið í lyfjameðferð var batinn gefinn til kynna með KPS 80 eða yfir.

Upplýsingar um tímamann sem tók taugastarfsemi að versna var TMZ í hag miðað við procarbazín og eins var með versnun á afkastagetu sjúklings (lækkun á KPS um  $< 70$  eða lækkun að minnsta kosti um 30 stig). Meðaltíminn til að ná bata á þessum endapuntum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuðum lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank  $p = < 0,01$  til 0,03).

### *Endurkoma stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma)*

Í fjölsetra, framsýnni II. stigs rannsókn á mati á öryggi og verkun TMZ til inntöku til meðhöndlunar á sjúklingum með stjarnfrumuæxli eftir að sjúkdómurinn tók sig upp aftur í fyrsta sinn, var 6 mánaða lifun án versunar 46 %. Lifun án versunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlifun var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningararaðila, var 35 % (13 CR og 43 PR) fyrir þá einstaklinga sem ákveðið var að meðhöndla,  $n=162$ . Hjá 43 sjúklingum var skýrt frá varanlegum sjúkdómi. 6 mánaða lifun án versunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44 % með lifun án versunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lifun án versunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versunar var náð, fylgir því áframhaldandi eða bætt lífsgæði.

### Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þol fyrir TMZ er svipað og hjá fullorðnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

TMZ hýdrólýserast sjálfkrafa við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH), aðallega í virku tegundina 3- metýl(tríazen-1-ýl)ímídazól-4-karboxamíð (MTIC). MTIC hýdrólýserast sjálfkrafa í 5amínó-ímídazól-4-karboxamíð (AIC), sem er þekkt milliefni í myndun púrína og kjarnsýra, og metýlhýdrazín sem talið er að sé virka alkýlerandi tegundin. Frumueyðandi verkun MTIC er aðallega talin vera vegna alkýleringar DNA, einkum í O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> sætum gúaníns. Miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir TMZ er útsetning fyrir MTIC  $\sim 2,4$  % og AIC 23 %. *In vivo* var  $t_{1/2}$  fyrir MTIC svipaður  $t_{1/2}$  fyrir temózólómíð, þ.e. 1,8 klst.

Í opinni, tvíhliða, víxlaðri jafngildisrannsókn á lyfjahvörfum TMZ til inntöku og gefið í æð hjá sjúklingum með illkynja mein í miðtaugakerfi, var Temodal 2,5 mg/ml innrennslisstofn, lausn, gefið á 90 mínútum jafngilt hvað varðar  $C_{max}$  og AUC fyrir TMZ og MTIC samanborið við Temodal hörð hylki, eftir gjöf 150 mg/m<sup>2</sup>. Meðaltaltalsgildi  $C_{max}$  fyrir TMZ var 7,4 mikróg/ml og 320 ng/ml fyrir

MTIC eftir 90 mínútna innrennsli. Meðaltalsgildi AUC ( $0 \rightarrow \infty$ ) fyrir TMZ var 25 míkrog•klst./ml og 1.004 ng•klst./ml fyrir MTIC.

### Frásog

Eftir inntöku TMZ hjá fullorðnum frásogast það hratt og hámarksþéttni næst 20 mínútum eftir lyfjagjöf (meðaltími 0,5-1,5 klst.). Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu TMZ var meðalútskilnaður  $^{14}\text{C}$  með hægðum á 7 dögum 0,8 %, sem sýnir algjört frásog.

### Dreifing

TMZ er lítið próteinbundið (10-20 %) og þess vegna er ekki reiknað með að það hafi áhrif á efni sem eru mikið próteinbundin.

PET rannsóknir á mönnum og forklínísk gögn benda til að TMZ fari hratt yfir blóð-heilaþröskuld og finnist í heila- og mænuvökva. Staðfesting hefur fengist á einum sjúklingi að lyfið komist yfir í heila- og mænuvökva. Innihald TMZ í heila- og mænuvökva sem var mælt í AUC var u.þ.b. 30 % miðað við það sem er í blóðvökva, sem er í samræmi við þær upplýsingar sem fengist hafa frá dýrum.

### Brotthvarf

Helmingunartími ( $t_{1/2}$ ) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðal útskilnaðarleið  $^{14}\text{C}$  er um nýru. Eftir inntöku finnst um 5 - 10 % af gefnum skammti óbreyttur í þvagi á 24 klukkustundum og afgangurinn skilst út sem temózólómíð sýra, 5-amínóímíðazólcarboxamíð (AIC) eða sem óþekkt skautuð umbrotsefni.

Blóðvökvastyrkur eykst í réttu hlutfalli við skammta. Blóðvökvaúthreinsun, dreifingarrúmmál og helmingunartími eru óháð skömmtum.

### Sérstakir sjúklingahópar

Við rannsóknir á lyfjahvörfum TMZ, kom í ljós að blóðvökvaúthreinsun TMZ var óháð aldri, nýrnastarfsemi og tóbaksnotkun sjúklings. Í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega skerta lifrastarfsemi var lyfjavarfaferlið í blóðvökva svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi.

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m<sup>2</sup> í hverri meðferðarlotu, bæði fyrir börn og fullorðna.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum einnar meðferðarlotu (5 daga meðferð, 23 daga meðferðarhlé) og meðferða í þremur og sex lotum voru gerðar á rottum og hundum. Eiturverkanir urðu fyrst og fremst í beinmerg, átfrumnakerfi, eistum, meltingarvegi, við hærri skammta, sem voru banvænir 60-100 % þeirra rotta og hunda sem rannsakaðir voru, varð sjónhimnuhrönnun. Flestar eiturverkanirnar voru afturkræfar nema aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra og sjónhimnuhrönnun. En þar sem skammturinn sem olli sjónhimnuhrönnun var banvænn, og engin viðlíka áhrif hafa sést í klínískum rannsóknum, var þessi uppgötvun ekki talin hafa klíníska þýðingu.

TMZ er alkýlerandi efni sem hefur eiturverkanir á fósturvísa, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaefni. TMZ er eitradra fyrir rottur og hunda en fyrir menn, þar sem meðferðarskammtur hjá mönnum er nálægt því að vera minnsti banvæni skammturinn hjá rottum og hundum. Skammtaháð hvítkorna- og blóðflagnafæð virðist vera næm vísbending um eiturverkun. Ýmis æxli, þ.m.t. brjóstakrabbamein, húðkrabbamein, grunnfrumukrabbamein komu fram í sex-lota rannsókninni á rottum en engin æxli eða forstigsbreytingar sáust í rannsóknum á hundum. Rottur virðast vera sérstaklegar viðkvæmar fyrir æxlisvaldandi áhrifum TMZ, þar sem æxli myndaðist aðeins þremur mánuðum eftir að meðferð hófst. Þessi dultími er mjög stuttur jafnvel fyrir alkýlerandi efni.



Niðurstöður úr Ames/salmonellu og á krómósómum í útæðablóði í eitilfrumum (HPBL) fráviksprófunum sýndu jákvæða stökkbreytingarsvörun.

Lyfjaformið sem gefið er í bláæð olli staðbundinni ertingu á stungustað bæði hjá kaninum og rottum. Ertingin var skammvinn og var ekki tengd langvarandi vefjaskemmdum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannitól (E421)

Threonín

Polysorbat 80

Natríumsítrat (til að stilla pH)

Óblönduð saltsýra (til að stilla pH)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

Órofið hettuglas: 4 ár.

Blönduð lausn:

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í 14 klst við 25°C, innrennslistími þar með talinn.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og væri venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema blöndunin hafi verið gerð við staðlaðar og vottaðar smitgátaraðstæður.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gegnsætt glerglas af gerð I, lokað með brómóbútýl gúmmítappa og álinnsigli með ferskjulitaðri hettu (flip-off). Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml kemur í pakkingu með 1 hettuglasi.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Gæta skal varúðar þegar Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn, er meðhöndlað. Nota skal hanska og viðhafa smitgát. Ef Temodal 2,5 mg/ml kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal skola strax með vatni og síðan þvo vel með sápu og vatni.

Í hvert hettuglas skal setja 41 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Endanleg lausn inniheldur þá 2,5 mg/ml af TMZ. Sveifla skal hettuglasinu varlega en ekki má hrista það. Skoða skal lausnina vel og ekki skal nota hettuglas ef lausnin inniheldur sjáanlegar agnir. Draga skal allt að 40 ml af blandaðri lausn í samræmi við ráðlagðan skammt úr hettuglasinu og færa yfir í tóman 250 ml innrennslistpoka

(PVC eða pólýólefin). Festa skal slöngu úr dælu við pokann, skola skal slönguna og loka henni síðan. Gefa skal Temodal 2,5 mg/ml **einungis** með innrennsli í bláæð á 90 mínútum.

Temodal 2,5 mg/ml innrennislisstofn, lausn má gefa í sömu innrennisslöngu og 0,9% natríum klóríð innrennsli. Ekki má blanda það með dextrósa lausnum.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða gefa það með innrennsli í sömu innrennisslöngu og annað lyf, þar sem frekari upplýsingar liggja ekki fyrir.

Lyfið er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/023

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 janúar 1999  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2008

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgía

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 5 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA**

### 1. HEITI LYFS

Temodal 5 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### **Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/024 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/025 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 20 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA

### 1. HEITI LYFS

Temodal 20 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### Frumudrepandi

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/013 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/014 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 100 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA**

### 1. HEITI LYFS

Temodal 100 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### **Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/015 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/016 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 140 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA**

### 1. HEITI LYFS

Temodal 140 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### **Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/017 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/018 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 140 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 180 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA**

### 1. HEITI LYFS

Temodal 180 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### **Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/019 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/020 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR 5 EÐA 20 HÖRÐ HYLKI AF TEMODAL 250 MG  
HVERT HYLKI ER Í LOKUÐUM SKAMMTAPOKA

### 1. HEITI LYFS

Temodal 250 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki í skammtapokum  
20 hörð hylki í skammtapokum

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### Frumudrepandi

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/021 (5 hörð hylki)  
EU/1/98/096/022 (20 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Temodal 250 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 5 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 5 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 20 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 20 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 100 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 100 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 140 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 140 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 180 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 180 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI SEM INNIHELDUR 1 HART HYLKI AF TEMODAL 250 MG**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temodal 250 mg hylki  
temozolomide  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 hylki

**6. ANNAÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Temodal 2,5 mg/ml innrennslisstofn, lausn  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af temózólómíði.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af innrennslislausn 2,5 mg af temózólómíði.

### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni. Mannítól (E421), threonín, polysorbat 80, natríumsítrat og saltsýra, óblönduð, til að stilla pH.  
Sjá frekari upplýsingar um natríum í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn  
1 hettuglas 100 mg

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í bláæð.  
Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**Frumudrepanði.**  
Forðist snertingu við húð, augu og nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrmist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Notið lausnina innan 14 klukkustunda við 25°C frá blöndun, innrennslistími þar með talinn.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/023

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### MIDI Á HETTUGLASI

#### 1. HEITI LYFS

Temodal 2,5 mg/ml innrennslisstofn, lausn  
temózólómíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af temózólómíði.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af innrennslislausn 2,5 mg.

#### 3. HJÁLPAFENI

Mannitól (E421), threonín, polysorbat 80, natríumsítrat og saltsýra.  
Sjá frekari upplýsingar um natríum í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn  
100 mg

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

##### **Frumudrepandi.**

Forðist snertingu við húð, augu, nef.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Notið lausnina innan 14 klukkustunda við 25°C frá blöndun, innrennslistími þar með talinn.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/096/023

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Temodal 5 mg hörð hylki**  
**Temodal 20 mg hörð hylki**  
**Temodal 100 mg hörð hylki**  
**Temodal 140 mg hörð hylki**  
**Temodal 180 mg hörð hylki**  
**Temodal 250 mg hörð hylki**  
temózólómíð (temozolomide)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Temodal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Temodal
3. Hvernig nota á Temodal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Temodal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Temodal og við hverju það er notað**

Temodal inniheldur lyf sem kallast temózólamíð. Lyfið er æxlishefjandi lyf.

Temodal er notað til meðferðar á tilteknum gerðum af heilaæxlum:

- hjá fullorðnum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme). Temodal er fyrst notað samhliða geislameðferð (samhliða fasi meðferðarinnar) og síðan eitt og sér (einlyfjafasi meðferðarinnar).
- hjá börnum 3 ára og eldri og fullorðnum með illkynja tróðæxli (malignant glioma), svo sem margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma). Temodal er notað ef þessi æxli taka sig upp að nýju eða versna eftir hefðbundna meðferð.

### **2. Áður en byrjað er að nota Temodal**

**Ekki má nota Temodal**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir temózólómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur haft ofnæmi fyrir dacarbazíni (krabbameinslyf, stundum kallað DTIC). Merki um ofnæmi eru m.a. kláðatilfinning, mæði eða hás andardráttur, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi.
- ef sérstökum gerðum blóðkorna fækkar verulega (mergbæling), eins og t.d. hvít blóðkorn og blóðflögur. Þessi blóðkorn eru mikilvægur þáttur í vörnum gegn sýkingum og mikilvægur fyrir blóðstorknun. Læknirinn mun rannsaka blóðið og ganga úr skugga um að nægilegt magn þessara blóðkorna sé í blóðinu áður en meðferð hefst.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Temodal er notað,

- þar sem fylgjast á vel með hvort einkenni alvarlegrar sýkingar í öndunarfærum sem kallast millivefsplasmafrumnalungnabólga (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia ((PCP)) komi fram hjá þér. Ef þú ert með nýgreint krabbamein (margfrumna taugakímsæxli) getur verið að þú fáiir Temodal í 42 daga ásamt geislameðferð. Ef svo er mun lækurinn einnig ávísa lyfi til að koma í veg fyrir þessa ákveðnu gerð af lungnabólgu (PCP).
- ef þú hefur verið með eða ert með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Temodal getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, sem getur verið banvænt í sumum tilfellum. Lækurinn rannsakar sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð er hafin.
- ef þú ert með lága rauðkornatalningu (blóðleysi), lága hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu eða blóðstorkunarvandamál fyrir meðferð eða meðan á henni stendur. Lækurinn getur ákveðið að minnka skammta lyfsins, gera hlé á meðferð, stöðva eða breyta meðferð. Þú getur einnig þurft á annarri meðferð að halda. Í einstaka tilfellum getur verið nauðsynlegt að stöðva Temodal meðferðina. Til að fylgjast með hvort aukaverkanir á blóðkorn af völdum Temodal komi fram munu blóðmælingar meðan á meðferðinni stendur vera tíðar.
- þar sem lítils háttar hætta er á öðrum breytingum á blóðfrumum, m.a. hvítblæði.
- ef þú finnur fyrir ógleði og eða þjáist af uppköstum sem eru mjög algengar aukaverkanir af völdum Temodal (sjá kafla 4) gæti lækurinn ávísað lyfi til að koma í veg fyrir uppköst. Ef þú kastar oft upp fyrir eða meðan á meðferð stendur skaltu spyrja lækinn hvenær best sé að taka Temodal þar til náðst hefur stjórn á uppköstum. Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammtinn, máttu ekki taka annan skammt sama dag.
- ef þú færð hita eða sýkingareinkenni, skaltu strax hafa samband við lækinn.
- ef þú ert eldri en 70 ára gætir þú verið móttækilegri fyrir sýkingum, marblettum eða blæðingum.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti þurft að breyta skammti Temodal.

## Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 3 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum eldri en 3 ára sem hafa tekið Temodal.

## Notkun annarra lyfja samhliða Temodal

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað, vegna þess að Temodal má ekki nota á meðgöngu nema lækurinn telji það bráðnauðsynlegt.

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Temodal stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Stöðva skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Temodal stendur.

## Frjósemi hjá körlum

Temodal getur valdið varanlegri ófrjósemi. Karlmennt sem nota lyfið eiga að nota örugga getnaðarvörn og eiga ekki að geta börn í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Ráðlagt er að fá ráðgjöf um frýstingu á sæði áður en meðferð hefst.

## Akstur og notkun véla

Þegar þú tekur Temodal getur þú fundið fyrir þreytu og syfju. Í þeim tilfellum máttu ekki aka eða stjórna vélum eða hjóla fyrir en þú veist hvernig áhrif lyfið hefur á þig (sjá kafla 4).

## Temodal inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (ein tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## Temodal inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Temodal

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Skammtar og meðferðarlengd

Lækurinn mun finna út réttan skammt af Temodal fyrir þig. Þetta er byggt á stærð þinni (hæð og líkamsþyngd) og hvort þú ert með endurtekið æxli og hvort þú hafir verið á krabbameinslyfjameðferð áður. Það getur verið að þú fái önnur lyf (ógleðistillandi lyf) fyrir og/eða eftir Temodal inntöku til að koma í veg fyrir eða minnka flökurleika og uppköst.

#### Sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Ef þú ert með nýgreint krabbamein mun meðferðin eiga sér stað í tveimur fösum:

- meðferð samhliða geislameðferð (samhliða fasi) fyrst
- fylgt eftir með eingöngu Temodal (einlyfjafasi).

Meðan á samhliða fasa stendur mun lækurinn hefja meðferðina með Temodal skammti sem nemur 75 mg/m<sup>2</sup> (venjulegur skammtur). Þessi skammtur er tekinn á hverjum degi í 42 daga (í allt að 49 daga) samhliða geislameðferð. Það fer eftir blóðkornatalningu og því hvernig þú þolir lyfið meðan á samhliða fasa stendur hvort fresta þurfi Temodal skammti eða hætta við hann.

Þegar geislameðferð er lokið verður hlé á meðferð í 4 vikur. Þetta er gert til að líkaminn megi ná sér. Að því loknu hefst einlyfjafasinn.

Meðan á einlyfjafasa stendur er skammturinn og aðferð við lyfjagjöf Temodal í þessum fasa frábrugðinn. Lækurinn mun finna út nákvæman skammt fyrir þig. Meðferðarloturnar geta orðið 6. Hver þeirra stendur í 28 daga. Þú munt fá nýja skammtinn af Temodal eingöngu einu sinni á dag fyrstu 5 daga („inntökudagar“) hvernar meðferðarlötu. Fyrsti skammturinn er 150 mg/m<sup>2</sup>. Síðan koma 23 dagar án Temodal. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlöta.

Eftir 28. dag byrjar næsta meðferðarlöta. Í henni færðu Temodal aftur einu sinni á dag í 5 daga og síðan líða 23 dagar án Temodal. Það fer eftir blóðkornatalningunni og því hvernig þú þolir lyfið í hverri meðferðarlötu, hvort þurfi að aðlaga eða fresta Temodal skammti eða hætta við hann.

#### Sjúklingar með æxli sem taka sig upp að nýju eða versna (illkynja tróðæxli, eins og t.d. margfrumna taugakímsæxli eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð) og fá eingöngu Temodal:

Temodal meðferðarlöta nær yfir 28 daga.

Þú færð eingöngu Temodal einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Þessi daglegi skammtur er háður því hvort þú hafir áður fengið krabbameinslyfjameðferð.

Ef þú hefur ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, mun fyrsti skammturinn af Temodal vera 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð áður, mun fyrsti skammturinn af Temodal vera 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Síðan koma 23 dagar án Temodal. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlöta.

Eftir dag 28 byrjar næsta meðferðarlöta. Þar færðu Temodal aftur á hverjum degi í 5 daga og síðan koma 23 dagar án Temodal.

Áður en hver ný meðferðarlöta hefst er blóðið athugað með tilliti til hvort breyta þurfi skömmtum Temodal. Það ræðst af niðurstöðum úr blóðrannsóknunum hvort lækurinn stillir skammtinn af fyrir næstu meðferðarlötu.



## Hvernig taka á Temodal

Ávísaður skammtur er tekinn einu sinni á dag, helst á sama tíma dags.

Hylkin eru tekin á fastandi maga, t.d. minnst einni klst. fyrir morgunmat. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Hylkin má ekki opna, brjóta eða tyggja. Ef hylki hefur orðið fyrir skemmdum skal koma í veg fyrir að duftið komist í snertingu við húð, augu eða nef. Ef þú færð það fyrir slysi í augun eða nefið skal skola svæðið með vatni.

Hugsanlega þarf að taka fleiri en eitt hylki í einu, jafnvel fleiri en einn styrkleika (innihald virka efnisins í mg). Liturinn á loki hylkjanna er mismunandi fyrir hvern styrkleika (sjá töfluna hér fyrir neðan).

Styrkleiki	Litur loks
Temodal <b>5 mg</b> hörð hylki	grænn
Temodal <b>20 mg</b> hörð hylki	gulur
Temodal <b>100 mg</b> hörð hylki	bleikur
Temodal <b>140 mg</b> hörð hylki	blár
Temodal <b>180 mg</b> hörð hylki	appelsínugulur
Temodal <b>250 mg</b> hörð hylki	hvítur

Vertu viss um að þú skiljir að fullu og munir eftirfarandi:

- Hve mörg hylki þú átt að taka hvern inntökudag. Þú skalt biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um að skrifa það niður (einnig litinn).
- Hvaða dagar eru inntökudagar.

Farðu yfir skammtastærðirnar með læknum áður en hver meðferðarlota hefst, því skammtastærðirnar geta verið mismunandi frá einni meðferðarlötu til annarrar.

Takið Temodal alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Villur í inntöku á þessu lyfi geta haft alvarlegar heilsufarslegar afleiðingar.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur fyrir slysi fleiri hylki en þér var sagt, hafðu þá strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að taka Temodal**

Taktu skammtinn sem þú gleymdir að taka eins fljótt og unnt er sama dag. Ef dagurinn er liðinn skaltu athuga hjá læknum hvað þú átt að gera. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka nema lækinn ákveði það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu **strax** samband við lækni ef þú færð eitthvert eftirtalinna:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofsakláða, mæði eða aðra öndunarörðugleika),
- óstöðvandi blæðingu,

- flog (rykkjakrampa),
- hita,
- kuldahroll,
- svæsinn höfuðverk sem hverfur ekki.

Temodal meðferð getur valdið lækun á vissum tegundum blóðfrumna. Það getur leitt til aukningar á marblettum eða blæðingum, blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum), hita og minnkaðs mótstöðuafli gegn sýkingum. Þessi lækun blóðfrumna er venjulega tímabundin. Í sumum tilfellum getur hún orðið langvarandi og getur leitt til alvarlegra tilfella af blóðleysi (vanmyndunarblóðleysi). Læknirinn mun fylgjast reglulega með hvort einhverjar breytingar verði á blóðinu og mun ákveða hvort þörf er á einhverri sérhæfðri meðferð. Í sumum tilfellum mun Temodal skammturinn minnkaður eða meðferð stöðvuð.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp hér fyrir neðan:

**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:**

- lystarleysi, talörðugleikar, höfuðverkur
- uppköst, ógleði, niðurgangur, hægðatregða
- útbrot, hárlos
- þreyta

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:**

- sýkingar, sýkingar í munni
- fækkun á blóðfrumum (daufkyrningafæð, eitifrumnafæð, blóðflagnafæð)
- ofnæmisviðbrögð
- aukinn sykur í blóði
- skert minni, þunglyndi, kvíði, ringlun, erfiðleikar við að sofna eða sofa
- skert samhæfing og skert jafnvægi
- einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi eða árvekni, gleymaska
- sundl, skert skynhrif, náladofi, skjálfti, óeðlilegt bragðskyn
- sjóntap að hluta til, óeðlileg sjón, tvísýni, augnverkur
- heyrnarleysi, eyrnasuð, eyrnaverkur
- blóðtappi í lungum eða fótum, háþrýstingur
- lungnabólga, mæði, berkjubólga, hósti, skútabólga
- maga- eða kviðverkir, uppbemba/brjóstsviði, kyngingarörðugleikar
- þurr húð, kláði
- vöðvaskaði, vöðvamáttleysi, vöðvaeymsli og verkir
- liðverkir, bakverkir
- tíð þvaglát, þvagleki
- hiti, flensulík einkenni, verkir, lasleikatilfinning, kvef eða flensa
- vökvasöfnun, bólgur færur
- hækkun lifrarendsímna
- þyngdartap, þyngdaraukning
- meiðsli af völdum geislunar

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:**

- sýkingar í heila (heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru), þ.m.t. banvæn tilvik
- sárasýkingar
- nýjar eða endurvirkjun cýtómegalóveirusýkingar
- endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar
- afleidd krabbamein, þ.m.t. hvítblæði
- lækkuð blóðgildi (blóðfrumnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð)
- rauðir blettir undir húðinni

- flóðmiga (einkenni eru meðal annars tíð þvaglát og þorsti), lágt kalíumgildi í blóði
- skapsveiflur, ofskynjanir
- lömum að hluta, breytt lyktarskyn
- heyrnarskerðing, bólga í miðeyra
- hjartsláttarónot (þegar þú finnur fyrir hjartslættinum), hitakóf
- þaninn kviður, erfiðleikar við að stjórna hægðum, gyllinæð, munnþurrkur
- lifrabólga og lifrarskaði (þ.m.t. banvæn lifrabilun), gallteppa, hækkun á gallrauða
- blöðrun á líkamanum eða í munn, skinnflögnun, útbrot á húð, sársaukafullur húðroði, alvarleg útbrot með húðbólgu (þ. á m. í lófum og á iljum)
- aukið næmi fyrir sólarljósi, ofsakláði, aukin svitamyndun, breytingar á húðlit
- þvaglátstregða
- blæðing frá leggöngum, erting í leggöngum, tíðateppa eða miklar blæðingar, verkur í brjóstum, getuleysi
- kuldahrollur, þroti í andliti, upplituð tunga, þorsti, tannkvillar
- augnþurrkur

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Temodal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á skammtapokanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Láttu lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á útliti hylkjanna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Temodal inniheldur

Virka innihaldsefnið er temózólómíði.

*Temodal 5 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

*Temodal 20 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

*Temodal 100 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði.

*Temodal 140 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

*Temodal 180 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

*Temodal 250 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

Önnur innihaldsefni eru:

innihald hylkisins:

vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra (sjá kafla 2 „Temodal inniheldur laktósa“.

gelatínhylkin:

*Temodal 5 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat, gult járnnoxíð (E172), indigókarmín (E132).

*Temodal 20 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat, gult járnnoxíð (E172).

*Temodal 100 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat, rautt járnnoxíð (E172).

*Temodal 140 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat, indigókarmín (E132).

*Temodal 180 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

*Temodal 250 mg hörð hylki:* gelatín, titandíoxíð (E 171), natríumlaurylsúlfat.

prentblek:

shellac, própýlenglýkól (E1520), hreinsað vatn, ammóníumhýdroxíð, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

### Útlit Temodal og pakkningastærðir

*Temodal 5 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju grænu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „5 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

*Temodal 20 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju gulu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „20 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

*Temodal 100 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju bleiku loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „100 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

*Temodal 140 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og bláu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „140 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

*Temodal 180 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og ógegnsæju appelsínugulu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „180 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

*Temodal 250 mg hörð hylki* eru úr ógegnsærri hvíttri skel og loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TEMODAL“. Skelin er merkt „250 mg“, merki Schering-Plough og tveimur röndum.

Hörðu hylkin (hylkin) til inntöku eru í lokuðum skammtapokum og eru í öskjum sem innihalda 5 eða 20 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

#### Markaðsleyfishafi

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

#### Framleiðandi

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgía

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@msd.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Тиф: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Тел.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Тηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Тел: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Тел/Тел: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Тел: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Тиф: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Тел: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Тел: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Тел: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Тел: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Тел: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Temodal 2,5 mg/ml innrennslistofn, lausn temózólómíð

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Temodal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Temodal
3. Hvernig nota á Temodal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Temodal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Temodal og við hverju það er notað

Temodal inniheldur lyf sem kallast temózólamíð. Lyfið er æxlishemjandi lyf.

Temodal er notað til meðferðar á tilteknum gerðum af heilaæxlum:

- hjá fullorðnum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme). Temodal er fyrst notað samhliða geislameðferð (samhliða fasi meðferðarinnar) og síðan eitt og sér (einlyfjafasi meðferðarinnar).
- hjá börnum 3 ára og eldri og fullorðnum með illkynja tróðæxli (malignant glioma), svo sem margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma). Temodal er notað ef þessi æxli taka sig upp að nýju eða versna eftir hefðbundna meðferð.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Temodal

##### Ekki má nota Temodal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir temózólómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur haft ofnæmi fyrir dacarbazíni (krabbameinslyf, stundum kallað DTIC). Merki um ofnæmi eru m.a. kláðatilfinning, mæði eða háas andardráttur, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi.
- ef sérstökum gerðum blóðkorna fækkar verulega (mergbæling), eins og t.d. hvít blóðkorn og blóðflögur. Þessi blóðkorn eru mikilvægur þáttur í vörnum gegn sýkingum og mikilvægar fyrir blóðstorknun. Læknirinn mun rannsaka blóðið og ganga úr skugga um að nægilegt magn þessara blóðkorna sé í blóðinu áður en meðferð hefst.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Temodal er notað,

- þar sem fylgjast á vel með hvort einkenni alvarlegrar sýkingar þar sem fylgjast á vel með hvort einkenni alvarlegrar sýkingar í öndunarfærum sem kallast sem kallast millivefsplasmafrumnalungnabólga (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP)) komi fram hjá þér. Ef þú ert með nýgreint krabbamein (margfrumna taugakímsæxli) getur verið að þú fái Temodal í 42 daga ásamt geislameðferð. Ef svo er mun læknirinn einnig ávísa lyfi til að koma í veg fyrir þessa ákveðnu gerð af lungnabólgu (PCP).

- ef þú hefur verið með eða ert með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Temodal getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, sem getur verið banvænt í sumum tilfellum. Læknirinn rannsakar sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð er hafin.
- ef þú ert með lága rauðkornatalningu (blóðleysi), lága hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu eða blóðstorknunarvandamál fyrir meðferð eða meðan á henni stendur. Læknir getur ákveðið að minnka skammta lyfsins, gera hlé á meðferð, stöðva eða breyta meðferð. Þú getur einnig þurft á annarri meðferð að halda. Í einstaka tilfellum getur verið nauðsynlegt að stöðva Temodal meðferðina. Til að fylgjast með hvort aukaverkanir á blóðkorn af völdum Temodal komi fram munu blóðmælingar meðan á meðferðinni stendur vera tíðar.
- þar sem lítils háttar hætta er á öðrum breytingum á blóðfrumum, m.a. hvítblæði.
- ef þú finnur fyrir ógleði og/eða þjáist af uppköstum sem eru mjög algengar aukaverkanir af völdum Temodal (sjá kafla 4) gæti læknirinn ávísað lyfi til að koma í veg fyrir uppköst.
- ef þú færð hita eða sýkingareinkenni, skaltu strax hafa samband við lækninn.
- ef þú ert eldri en 70 ára gætir þú verið móttækilegri fyrir sýkingum, marblettum eða blæðingum.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti þurft að breyta skammti Temodal.

### **Börn og unglingar**

Ekki gefa börnum yngri en 3 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum eldri en 3 ára sem hafa tekið Temodal.

### **Taka annarra lyfja samhliða Temodal**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað, vegna þess að Temodal má ekki nota á meðgöngu nema læknirinn telji það bráðnauðsynlegt.

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Temodal stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Stöðva skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Temodal stendur.

### **Frjósemi hjá körlum**

Temodal getur valdið varanlegri ófrjósemi. Karlmenn sem nota lyfið eiga að nota örugga getnaðarvörn og eiga ekki að geta börn í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Ráðlagt er að fá ráðgjöf um frystingu á sæði áður en meðferð hefst.

### **Akstur og notkun véla**

Þegar þú tekur Temodal getur þú fundið fyrir þreytu og syfju. Í þeim tilfellum máttu ekki aka eða stjórna vélum eða hjóla fyrr en þú veist hvernig áhrif lyfið hefur á þig (sjá kafla 4).

### **Temodal inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 55,2 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,8% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig nota á Temodal**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun finna út réttan skammt af Temodal fyrir þig. Þetta er byggt á stærð þinni (hæð og líkamsþyngd) og hvort þú ert með endurtekið æxli og hvort þú hafir verið á krabbameinslyfjameðferð



áður. Það getur verið að þú fái önnur lyf (ógleðistillandi lyf) fyrir og/eða eftir Temodal inntöku til að koma í veg fyrir eða minnka flökurleika og uppköst.

#### Sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Ef þú ert með nýgreint krabbamein mun meðferðin eiga sér stað í tveimur fösum:

- meðferð samhliða geislameðferð (samhliða fasi).
- fylgt eftir með eingöngu Temodal (einlyfjafasi).

Meðan á samhliða fasa stendur mun lækningin hefja meðferðina með Temodal skammti sem nemur 75 mg/m<sup>2</sup> (venjulegur skammtur). Þessi skammtur er gefinn á hverjum degi í 42 daga (í allt að 49 daga) samhliða geislameðferð. Það fer eftir blóðkornatalningu og því hvernig þú þolir lyfið meðan á samhliða fasa stendur hvort fresta þurfi Temodal skammti eða hætta við hann. Þegar geislameðferð er lokið verður hlé á meðferð í 4 vikur. Þetta er gert til að líkaminn megi ná sér. Að því loknu hefst einlyfjafasinn.

Meðan á einlyfjafasa stendur er skammturinn og aðferð við lyfjagjöf Temodal í þessum fasa frábrugðinn. Læknirinn mun finna út nákvæman skammt fyrir þig.

Meðferðarloturnar geta orðið 6. Hver þeirra stendur í 28 daga.

Þú munt fá nýja skammtinn af Temodal eingöngu einu sinni á dag fyrstu fimm daga hverrar meðferðarlötu. Fyrsti skammturinn er 150 mg/m<sup>2</sup>. Síðan koma 23 dagar án Temodal. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlöta.

Eftir 28. dag byrjar næsta meðferðarlöta. Í henni færðu Temodal aftur einu sinni á dag í fimm daga og síðan líða 23 dagar án Temodal.

Það fer eftir blóðkornatalningunni og því hvernig þú þolir lyfið í hverri meðferðarlötu, hvort þurfi að aðlaga eða fresta Temodal skammti eða hætta við hann.

#### Sjúklingar með æxli sem taka sig upp að nýju eða versna (illkynja tróðæxli, eins og t.d. margfrumna taugakímsæxli eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð) og fá eingöngu Temodal:

Temodal meðferðarlöta nær yfir 28 daga.

Þú færð eingöngu Temodal einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Þessi daglegi skammtur er háður því hvort þú hafir áður fengið krabbameinslyfjameðferð.

Ef þú hefur ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, mun fyrsti skammturinn af Temodal vera 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu fimm dagana. Ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð áður, mun fyrsti skammturinn af Temodal vera 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu fimm dagana.

Síðan koma 23 dagar án Temodal. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlöta.

Eftir dag 28 byrjar næsta meðferðarlöta. Þar færðu Temodal aftur á hverjum degi í 5 daga og síðan koma 23 dagar án Temodal.

Áður en hver ný meðferðarlöta hefst er blóðið athugað með tilliti til hvort breyta þurfi skömmtum Temodal. Það ræðst af niðurstöðum úr blóðrannsóknunum hvort læknirinn stillir skammtinn af fyrir næstu meðferðarlötu.

#### **Hvernig Temodal er gefið**

Læknirinn mun gefa þér Temodal með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð), og alltaf í u.þ.b. 90 mínútur. Ekki má gefa annars staðar en í bláæð.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér lyfið. Því er ólíklegt að þú fái meira Temodal en þú átt að fá. Hins vegar ef það gerist mun læknir eða hjúkrunarfræðingur meðhöndla þig á viðeigandi máta.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### Hafðu strax samband við lækni ef þú færð eitthvert eftirtalinna:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofsakláða, mæði eða aðra öndunarörðugleika),
- óstöðvandi blæðingu,
- flog (rykkjakrampa),
- hita,
- kuldahroll,
- svæsinn höfuðverk sem hverfur ekki.

Temodal meðferð getur valdið lækkun á vissum tegundum blóðfrumna. Það getur leitt til aukningar á marblettum eða blæðingum, blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum), hita og minnkaðs mótstöðuafli gegn sýkingum. Þessi lækkun blóðfrumna er venjulega tímabundin. Í sumum tilfellum getur hún orðið langvarandi og getur leitt til alvarlegra tilfella af blóðleysi (vanmyndunarblóðleysi). Læknirinn mun fylgjast reglulega með hvort einhverjar breytingar verði á blóðinu og mun ákveða hvort þörf er á einhverri sérhæfðri meðferð. Í sumum tilfellum mun Temodal skammturinn minnkaður eða meðferð stöðvuð.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp hér fyrir neðan:

##### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:**

- lystarleysi, talörðugleikar, höfuðverkur
- uppköst, ógleði, niðurgangur, hægðatregða
- útbrot, hárlós
- þreyta

##### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:**

- sýkingar, sýkingar í munni
- fækkun á blóðfrumum (daufkyrningafæð, eitifrumnafæð, blóðflagnafæð)
- ofnæmisviðbrögð
- aukinn sykur í blóði
- skert minni, þunglyndi, kvíði, ringlun, erfiðleikar við að sofna eða sofa
- skert samhæfing og skert jafnvægi
- einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi eða árvekni, gleymska
- sundl, skert skynhrif, náladofi, skjálfti, óeðlilegt bragðskyn
- sjóntap að hluta til, óeðlileg sjón, tvísýni, augnverkur
- heyrnarleysi, eyrnasuð, eyrnaverkur
- blóðtappi í lungum eða fótum, háþrýstingur
- lungnabólga, mæði, berkjubólga, hósti, skútabólga
- maga- eða kviðverkir, uppþemba/brjóstsviði, kyngingarörðugleikar
- þurr húð, kláði
- vöðvaskaði, vöðvamáttleysi, vöðvaeymsli og verkir
- liðverkir, bakverkir
- tíð þvaglát, þvagleki
- hiti, flensulík einkenni, verkir, lasleikatilfinning, kvef eða flensa
- vökvasöfnun, bólgur færur
- hækkun lífrarensíma
- þyngdartap, þyngdaraukning
- meiðsli af völdum geislunar

### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:**

- sýkingar í heila (heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru), þ.m.t. banvæn tilvik
- sárasýkingar
- nýjar eða endurvirkjun cýtómegalóveirusýkingar
- endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar
- afleidd krabbamein, þ.m.t. hvítblæði
- lækkuð blóðgildi (blóðfrumnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð)
- rauðir blettir undir húðinni
- flóðmiga (einkenni eru meðal annars tíð þvaglát og þorsti), lágt kalíumgildi í blóði
- skapsveiflur, ofskynjanir
- lömun að hluta, breytt lyktarskyn
- heyrnarskerðing, bólga í miðeyra
- hjartsláttarónot (þegar þú finnur fyrir hjartslættinum), hitakóf
- þaninn kviður, erfiðleikar við að stjórna hægðum, gyllinæð, munnþurrkur
- lifrabólga og lifrarskaði (þ.m.t. banvæn lifrabilun), gallteppa, hækkun á gallrauða
- blöðrun á líkamanum eða í munn, skinnflögnun, útbrot á húð, sársaukafullur húðroði, alvarleg útbrot með húðbólgu (þ. á m. í lófum og á iljum)
- aukið næmi fyrir sólarljósi, ofsakláði, aukin svitamyndun, breytingar á húðlit
- þvaglátstregða
- blæðing frá leggöngum, erting í leggöngum, tíðateppa eða miklar blæðingar, verkur í brjóstum, getuleysi
- kuldahrollur, þroti í andliti, upplituð tunga, þorsti, tannkvillar
- augnþurrkur

### Temodal innrennslisstofn, lausn

Til viðbótar þeim aukaverkunum sem taldar eru upp hér á undan geta eftirfarandi aukaverkanir komið fram við notkun Temodal innrennslisstofns, lausnar: verkur, erting, kláði, hiti, þroti eða roði á stungustað; einnig marblettir (margúll).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Temodal**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Þegar lyfið er tilbúið til notkunar (eftir blöndun) má geyma lausnina við herbergishita (25°C) í allt að 14 klukkustundir, innrennslistími er þar með talinn.

Ekki skal nota blandaða lausn ef mislitun eða agnir eru sjáanlegar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Temodal inniheldur

Virka innihaldsefnið er temózólómíð. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af temózólómíði. Eftir blöndun inniheldur hver millilítri af innrennslislausn 2,5 mg af temózólómíði.

Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), threonín, polysorbat 80, natríumsítrat (til að stilla pH), og óblönduð saltsýra (til að stilla pH) (sjá kafla<sup>2</sup>).

### Útlit Temodal og pakkningastærðir

Innrennslisstofninn er hvítt duft. Temodal er fáanlegt í glerhettuglasi með bútýl gúmmítappa og álinnsigli með hlíf sem hægt er að taka af.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas með 100 mg af temózólómíði.

### Markaðsleyfishafi

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

### Framleiðandi

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgía

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

## Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gæta skal varúðar þegar Temodal 2,5 mg/ml innrennislisstofn, lausn, er meðhöndlað. Nota skal hanska og viðhafa smitgát. Ef Temodal 2,5 mg/ml kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal skola strax með vatni og síðan þvo vel með sápu og vatni.

Í hvert hettuglas skal setja 41 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Endanleg lausn inniheldur þá 2,5 mg/ml af TMZ. Sveifla skal hettuglasinu varlega en ekki má hrista það. Skoða skal lausnina vel og ekki skal nota hettuglas ef lausnin inniheldur sjáanlegar agnir. Nota verður tilbúna lausn innan 14 klukkustunda, innrennslistíminn þar með talinn.

Draga skal allt að 40 ml af blandaðri lausn í samræmi við ráðlagðan skammt úr hettuglasinu og færa yfir í tóman 250 ml innrennislispoka (PVC eða pólýólefín). Festa skal slöngu úr dælu við pokann, skola skal slönguna og loka henni síðan. Gefa skal Temodal 2,5 mg/ml **einungis** með innrennsli í bláæð á 90 mínútum.

Temodal 2,5 mg/ml innrennislisstofn, lausn má gefa í sömu innrennisslöngu og 0,9% natríumklóríð innrennsli. Ekki má blanda það með dextrósa lausnum.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða gefa því með innrennsli í sömu innrennisslöngu og annað lyf, þar sem frekari upplýsingar liggja ekki fyrir

Lyfið er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.