

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 168 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og grænu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „5“.

Hvert hylki er um það bil 15,8 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide Hexal er ætlað til meðferðar á:

- fullorðnum sjúklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) samhliða geislameðferð og síðan sem einlyfjameðferð
- börnum þriggja ára og eldri, unglingum 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

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 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.

Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
Skammtagildi	Skammtur TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	Athugasemdir
4	100	Minnkun vegna fyrri eituráhrifa
0	150	Skammtur í 1. meðferðarlotu
1	200	Skammtur í 2.-6. meðferðarlotu án eituráhrifa

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m^2) veldur enn óásættanlegum eitúráhrifum
- sömu 3. stigs eitúráhrif 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 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^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlötu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eitúráhrif 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfrumuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 eítílfumnað (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítílfumnaðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftast 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.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabíln 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabíln, 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 meðferðarlötu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á lækningunni 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 samhliða fasa 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/trimetóprími 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. Þaðan í frá, og vikulega þar til 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^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m^2 .

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum vörðist hættara við dauðkyrningafæð (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.

Karlmennt

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 glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 triazenóímíðazól 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 Temozolomide HEXAL með fæðu.

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenýtóíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temozolomide HEXAL handa barnshafandi konum. Ef til greina kemur að nota lyfið á meðgöngu verður að lata sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

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

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eiturvekanir á erfðafni. 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.

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði	
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasýking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð
Sjaldgæfar:	Bráðæfnæmi

Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, syfínhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömun, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblindu, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarvegjar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
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
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarendím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokkbólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín aminótransferasa, hækkunar asparat aminótransferasa, hækkunar á lifrarendímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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 hvítornafæð 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.

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 Ofskömmun

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtum. Ofskömmun 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

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 alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methýl aðfærslunni.

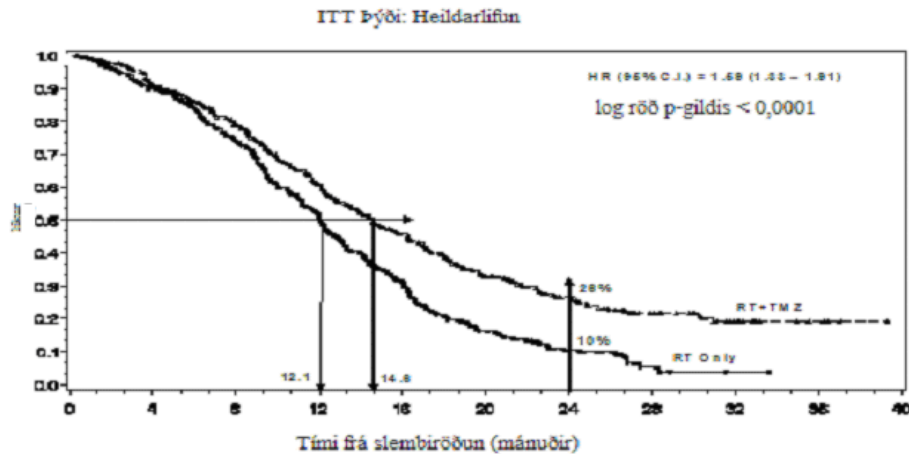
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) á 1.-5. degi hverrar 28 daga meðferðarlotu allt að 6 meðferðarloturog 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 og sér og 62 sjúklingum af þeim 277 (22%) sem fengu TMZ ásamt geislameðferð.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) heildarlífunar 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 heildarlífunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlífur (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 heildarlífur og tíni 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] ≥ 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 nítroúrea 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%, meðallífur án versnunar 2,1 mánuður og meðalheildarlífur 5,4 mánuðir. Hlutfægt svarhlutfall byggt á MRI-skanni var 8%.

Í slembiúrtaksrannsókninni 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 $p = 0,0063$). Meðallífur 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 hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til $0,03$).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð)

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 lífun án versnunar 46%. Lífun án versnunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlífur var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, 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, fylgja því áframhaldandi eða bætt lífsgæði.

Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxlií 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 þúrína og kjarnsýra, og metýlhýdrazín sem talið er að sé virka alkýlerandi tegundin. Frumueyðandi verkun MTIC er aðallega talin vera vegna alkýleringar DNA, einkum í O⁶ og N⁷ sætum gúaníns. Miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir TMZ er útsetning fyrir MTIC ~ 2,4% og AIC 23%. *In vivo* var $t_{1/2}$ fyrir MTIC svipaður $t_{1/2}$ fyrir TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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

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 forklinísk 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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðalútskilnaðarleið ¹⁴C 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-amínóímídazólcaboxamíð (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 lifrarstarfsemi var lyfjahvarfaleiki í blóðvökva svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m² 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 lotumvoru gerðar á rottum og hundum. Eiturverkanir urðu fyrst og fremst í beinmerg, átfrumnakerfi, eistum og meltingarvegi, en 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 fósturvísu, 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 og grunnfrumukrabbamein, komu fram í sex lota rannsókninni á rottum en engin æxli eða forstigsbreytingar sást í rannsóknum á hundum. Rottur virðast vera sérstaklegar viðkvæmar fyrir æxlisvaldandi áhrifum TMZ, þar sem æxli myndaðist aðeins 3 mánuðum eftir að meðferð hófst. Þessi dultími er mjög stuttur, jafnvel fyrir alkýlerandi efni.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

gelatín,
títandíoxíð (E 171),
gult járnnoxíð (E172),
indigókarmín (E 132).
Vatn

Prentblek:

shellac,
kalíumhýdroxíð,
svart járnnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.

Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver þakning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í skammtapoka.

Ekki er víst að allar þakningastærðir 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 Temozolomide HEXAL 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 þanvæn börnum.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/001

EU/1/10/616/002

EU/1/10/616/025

EU/1/10/616/026

EU/1/10/616/037

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 14,6 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og gulu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „20“.

Hvert hylki er um það bil 11,4 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide HEXAL 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 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

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 aukaskammt í síðari meðferðarlotum. Þegar búið er að auka skammt helst hann áfram 200 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 töflu 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.

Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 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^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlotu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 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 lyfjahvarfa 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfurmuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 oftast 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 burt séð frá meðferðaráætluninni. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna öndunarbilunar hjá sjúklingum sem nota TMZ, einkum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni eða öðrum sterum.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabilun 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabilun, 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 lækningunni 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 samhliða fasa 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/trimetóprími 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 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 meðferðarlotunn, verður að minnka skammta í næstu meðferðarlotu um eitt skammtagildi (sjá kafla 4.2). Skammtagildi eru: 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m^2 .

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum virðist hættara við dauðkyrningafæð (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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Laktósi

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC).

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

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

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenýtóíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 brjóstgjöf

Þungun

Engar upplýsingar liggja fyrir umbarnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Eekki 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 brjóstamjól, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eitruverkanir á erfðafni. 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 temozólómíði</i>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasyking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð

Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhfing
Augu	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveggar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarentím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokkbólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöлтаugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækunar alanín aminótransferasa, hækunar asparat aminótransferasa, hækunar á lifrarentímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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 hvítornafæð 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.

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 Ofskömmtn

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtum. Ofskömmtn sem nam 10.000 mg (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) var metin hjá einum sjúklingi og markverðar aukaverkanir voru blóðfrumnafræð, 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

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 alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methýl aðfærslunni.

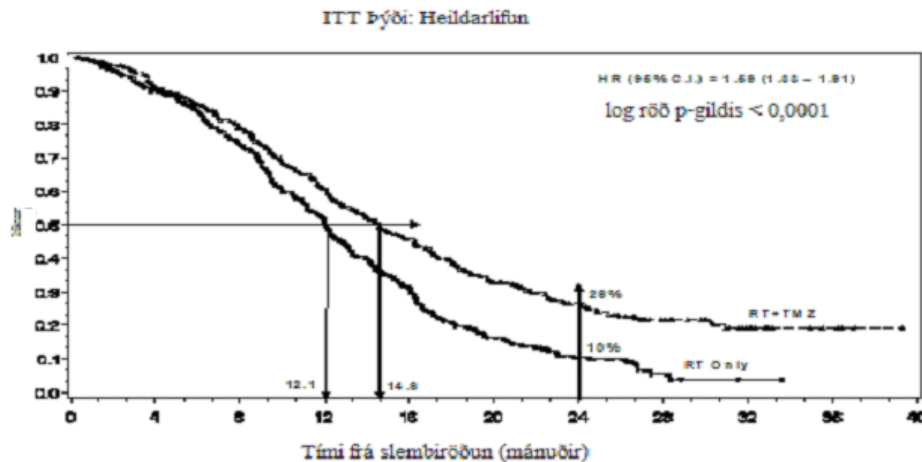
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) 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) heildarlífunar 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 heildarlífunar 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] ≥ 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 nítroúrea 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 mánuður. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI-skanni var 8%.

Í slembiúrtaksrannsókninni 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 mánuður og 5,66 mánuður fyrir TMZ og procarbazín (log rank $p = 0,33$). Eftir 6 mánuði var fjöldi lifandi sjúklinga greinilega hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til $0,03$).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð)

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 mánuður (miðgildi). Heildarlifun var 14,6 mánuður (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, 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, fylgja 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 þúrína og kjarnsýra, og metýlhýdrazín, sem talið er að sé virka alkýlerandi tegundin. Frumueyðandi verkun MTIC er aðallega talin vera vegna alkýleringar DNA, einkum í O⁶ og N⁷ sætum gúaníns. Miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir TMZ er útsetning fyrir MTIC ~ 2,4% og AIC 23%. *In vivo* var $t_{1/2}$ fyrir MTIC svipaður $t_{1/2}$ fyrir TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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

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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðalútskilnaðarleið ¹⁴C er um nýru. Eftir inntöku finnst um 5-10% af gefnum skammti óbreyttur í þvagi 24 klukkustundum og afgangurinn skilst út sem temózólómíð sýra, 5-amínóímídazólcaboxamíð (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 lifrarstarfsemi var lyfjahvarfærlið í blóðvökva svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m² 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 og meltingarvegi, en 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 fósturvísu, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaefni. TMZ er eitradra fyrir rottur og hunda en fyrir menn, þar sem meðferðar skammtur 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 og 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 3 mánuðum eftir að meðferð hófst. Þessi dultími er mjög stuttur jafnvel fyrir alkýlerandi efni.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

gelatín,
títandíoxíð (E 171),
gult járnóxíð (E172).
Vatn

Prentblek:

shellac,
kalíumhydroxíð,
svart járnóxíð (E 172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.

Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver þakning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í skammtapoka.

Ekki er víst að allar þakningastærðir 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 Temozolomide HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006
EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028
EU/1/10/616/038

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 73 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og bleiku loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „100“.

Hvert hylki er um það bil 15,8 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 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 töflu 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.

Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í Töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 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^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlötu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 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

Lyfjahlvörf 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 lyfjahvarfa 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfurmuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 eítillfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítillfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftast 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 öndunarbilunar hjá sjúklingum sem nota TMZ, einkum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni eða öðrum sterum.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabilun 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabilun, 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 meðferðarlötu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á lækningunni 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 samhliðaþása 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/trimetóprími 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 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^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m^2 .

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum virðist hættara við dauðkyrningafæð (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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Laktósi

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC).

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

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

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenytoíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temozolomide HEXAL 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 brjóstamjól, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eiturvekanir á erfðafni. 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>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasyking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð

Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveggar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustao	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarendím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokkbólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín aminótransferasa, hækkunar asparat aminótransferasa, hækkunar á lifrarendímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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 hvítornafæð 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.

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 Ofskömmun

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtum. Ofskömmun 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

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 alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

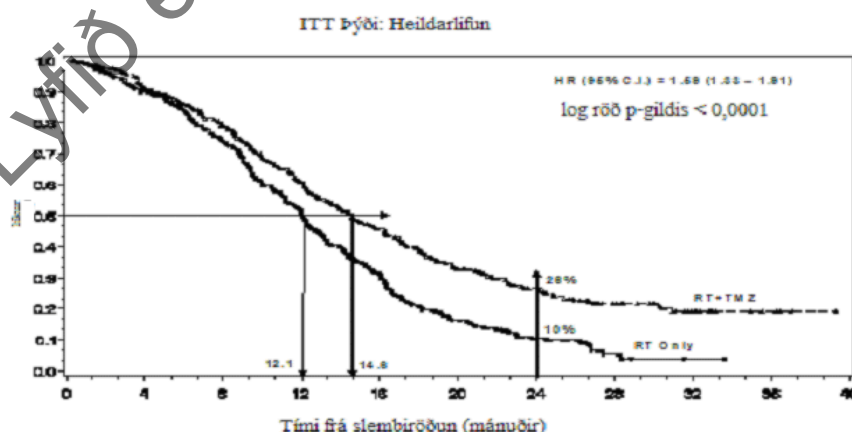
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) 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) heildarlífunar 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 tölfraðilega marktækt betri heildarlífunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1

Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlífun (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] ≥ 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 nítroúrea 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 slembiúrtaksrannsókninni 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 hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumuæxlis af villivaxtargerð)

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, fylgdu 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^6 og N^7 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 TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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}C -merktu TMZ var meðalútskilnaður ^{14}C með hægðum á 7 dögum 0,8%, sem sýnir algjört frásög.

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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðalútskilnaðarleið ^{14}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-amínoímíðazólcarboxamíð (AIC) eða sem óþekkt skautuð umbrotsefni.

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m^2 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, áttfrunnakerfi, eistum og meltingarvegi, en 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 fösturvísa, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaefni. TMZ er eitraðra 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 og 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 3 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

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

Prentblek:

shellac,
kalíumhýdroxíð,
svart járnnoxíð (E 172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.
Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.
Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver pakkning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í 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 Temozolomide HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010
EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030
EU/1/10/616/039

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 102,2 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og gegnsæju bláu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „140“.

Hvert hylki er um það bil 19,3 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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 Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 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 töflu 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.

Tafla 2 TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m^2) veldur enn óásættanlegum eitúráhrifum
- sömu 3. stigs eitúráhrif 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 einu sinni á dag fyrstu 5 dagana fylgt eftir með 23 daga meðferðarlóti (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð fá byrjunarskammtinn 150 mg/m^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlötu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eitúráhrif 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfrumuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 eítílfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítílfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftast 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.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabíln 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabíln, 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 lækningunni 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 samhliðaafasa er gefinn og eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum meðan á einlyfjameðferðarfasa stendur.

Sjúklingar með 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/trimetóprími 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 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^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m^2 .

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum virðist hættara við dauðkyrningafæð (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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC).

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

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

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenytoíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki að má nota Temozolomide HEXAL 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 brjóstamjólk, þess vegna á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eiturvekanir 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 svefnhöfuga (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.

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði	
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasýking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð
Sjaldgæfar:	Bráðæfnæmi

Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, syfínhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömun, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblindu, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og vöndurhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveg
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útpotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglat, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglatstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustao	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarendím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokkbólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöлтаugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín aminótransferasa, hækkunar asparat aminótransferasa, hækkunar á lifrarendímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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.

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 Ofskömmtn

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtnum. Ofskömmtn 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

Verkunarháttur

Temózólómíð er triázen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl triázenóímíðazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

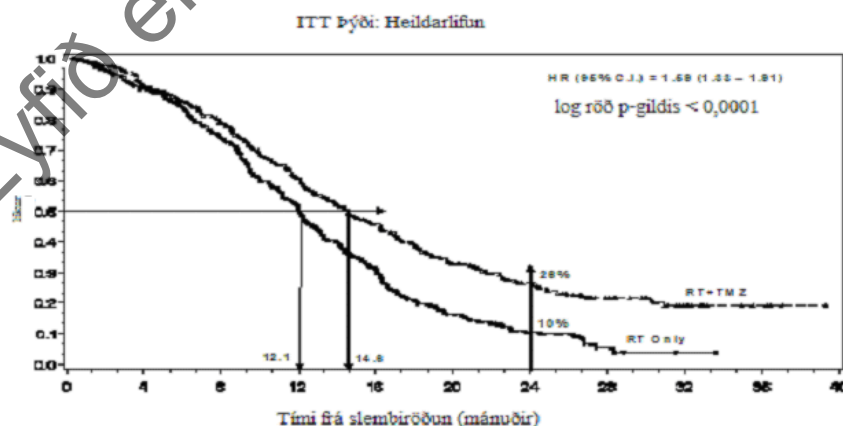
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) 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) heildarlífunar 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 heildarlífunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlífun (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 heildarlífur 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] ≥ 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 nítroúrea 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%, meðallífur án versnunar 2,1 mánuður og meðalheildarlífur 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI-skanni var 8%.

Í slembiúrtaksrannsókninni 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 $p = 0,0063$). Meðallífur 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 hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð)

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 lífun án versnunar 46%. Lífun án versnunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlífur var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, 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 lífun án versnunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44% með lífun án versnunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lífun án versnunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versnunar var náð, fylgja 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)ímíðazól-4-karboxamíð (MTIC). MTIC hýdrólýserast sjálfkrafa í 5amínó-ímíðazól-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 O⁶ og N⁷ 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 TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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}C -merktu TMZ var meðalútskilnaður ^{14}C með hægðum á 7 dögum 0,8%, sem sýnir algjört frásög.

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-heilapröskuld 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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðalútskilnaðarleið ^{14}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-amínoímíðazólcarboxamíð (AIC) eða sem óþekkt skautuð umbrotsefni.

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg m^{-2} 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, áttfrumnakerfi, eistum og meltingarvegi, en 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 fösturvísa, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaeefni. 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 og 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 3 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

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

Prentblek:

shellac,
kalíumhýdroxíð,
svart járnóxíð (E 172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggislöki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.
Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.
Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggislöki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver pakkning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í 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 Temozolomide HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 131,4 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og dumbrauðu loki með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „180“.

Hvert hylki er um það bil 19,3 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 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 töflu 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.

Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m^2) veldur enn óásættanlegum eitúráhrifum
- sömu 3. stigs eitúráhrif 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 einu sinni á dag fyrstu 5 daga fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð fá byrjunarskammtinn 150 mg/m^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlötu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eitúráhrif 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

Lyfjahlvörf 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 lyfjahvarfa 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfrumuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 eítílfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítílfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólga 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.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabíln 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabíln, 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 lækningunni 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 samhliðaafasa 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/trimetóprími 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 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/m², 150 mg/m² og 200 mg/m². Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m².

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum virðist hættara við dauðkyrningafæð (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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Laktósi

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC).

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

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

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenytoíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temozolomide HEXAL 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 brjóstamjól, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eitruverkanir á erfðafni. 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 temozólómíði</i>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasyking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð

Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveggar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarendím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöлтаugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækunar alanín aminótransferasa, hækunar asparat aminótransferasa, hækunar á lifrarendímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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 hvítornafæð 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.

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 Ofskömmtn

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtnum. Ofskömmtn 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

Verkunarháttur

Temózólómíð er triázen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl triázenóímíðazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

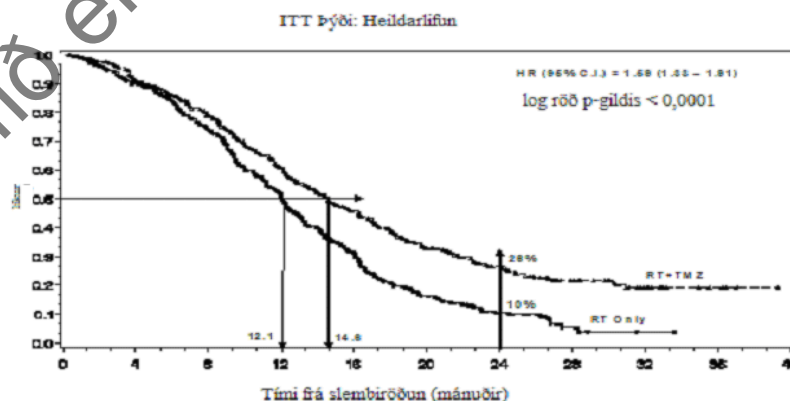
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) 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 tölfraðilega 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 heildarlífur 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] ≥ 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 nítroúrea 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%, meðallífur án versnunar 2,1 mánuður, og meðalheildarlífur 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI-skanni var 8%.

Í slembiúrtaksrannsókninni 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 $p = 0,0063$). Meðallífur 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 hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð)

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 lífun án versnunar 46%. Lífun án versnunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlífur var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, 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 lífun án versnunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44% með lífun án versnunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lífun án versnunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versnunar var náð, fylgja 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^6 og N^7 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 TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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}C -merktu TMZ var meðalútskilnaður ^{14}C með hægðum á 7 dögum 0,8%, sem sýnir algjört frásög.

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-heilapröskuld 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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg m^{-2} 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, áttfrumnakerfi, eistum og meltingarvegi, en 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 fösturvísa, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaeefni. TMZ er eittraðra 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 3 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

gelatín,
títandíoxíð (E 171),
gult járnnoxíð (E172),
rautt járnnoxíð (E172).
Vatn

Prentblek:

shellac,
kalíumhýdroxíð,
svart járnnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.
Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.
Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggisloki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver pakkning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í 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 Temozolomide HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018
EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034
EU/1/10/616/041

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15.mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 182,5 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hörðu hylkin eru úr ógegnsærri hvíttri skel, með hvítt lok og eru með svartri áletun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „250“.

Hvert hylki er um það bil 21,4 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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

Temozolomide HEXAL 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/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). 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 ≤ 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.

Tafla 1. TMZ skammtahlé eða -stöðvun meðan á samhliða geisla- og TMZ-meðferð stendur		
Eituráhrif	TMZ hlé ^a	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	≥ 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: heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$; blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$; eituráhrif önnur en blóðfræðileg ≤ 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 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 mg/m^2 ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 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 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 töflu 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.

Tafla 2. TMZ skammtagildi í einlyfjameðferð		
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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í Töflu 2.

b: TMZ-meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m^2) veldur enn óásættanlegum eitúráhrifum
- sömu 3. stigs eitúráhrif 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 með inntöku í skammtinum 200 mg/m^2 einu sinni á dag fyrstu 5 daga fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð fá byrjunarskammtinn 150 mg/m^2 einu sinni á dag en í annarri meðferðarlötu er skammturinn aukinn í 200 mg/m^2 einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eitúráhrif 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

Lyfjahlvörf 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 lyfjahvarfa 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

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide HEXAL 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 hjálparefnum 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 (svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*) og endurvirkjun sýkinga (eins og lifrabólguveiru B (HBV), stórfrumuveiru (CMV)) hafa komið fram í meðferð með TMZ (sjá kafla 4.8).

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Tilkynnt hefur verið um 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 eítílfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítílfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólga 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.

Lifrabólguveira B

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) og í sumum tilvikum leiddi hún til dauða. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð stendur og meðhöndla þá með viðeigandi hætti.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.a.m. banvænni lifrabíln 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 lækningunni að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabíln, 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 meðferðarlötu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á lækningunni 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 samhliða fasa 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/trimetóprími 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. þaðan í frá, og vikulega þar til 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/m², 150 mg/m² og 200 mg/m². Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m².

Notkun fyrir 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)

Eldri sjúklingum virðist hættara við dauðkyrningafæð (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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Laktósi

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu 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 tríazenóímíðazól carboxamíd (MTIC).

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

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

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenytoíns, karbamazepíns, ondansetrón, H₂-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 brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kaninum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temozolomide HEXAL 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 brjóstamjól, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með TMZ stendur.

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eitruverkanir á erfðafni. 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>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítsveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasyking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisþroska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð

Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveggar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur

Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílin [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri	
Algengar:	Tíð þváglát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þváglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustao	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, bjúgur, útlægur bjúgur ⁱ
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar:	Hækkuð lifrarentím ^j , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Áverki af geislameðferð ^k

^a Nær til kokkbólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöлтаugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaveks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín aminótransferasa, hækkunar asparat aminótransferasa, hækkunar á lifrarentímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] 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.

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 Ofskömmtn

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og voru tilkynnt með hvaða skammti sem er en eru væntanlega alvarlegri í stærri skömmtnum. Ofskömmtn 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 tilfelli 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 lyf, ATC-flokkur: L01AX03

Verkunarháttur

Temózólómíð er triázen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl triázenóímíðazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á 0⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

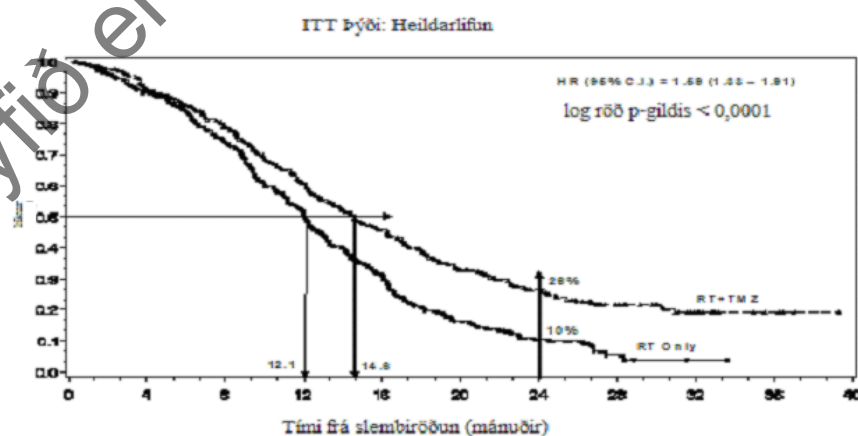
Verkun og öryggi

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/m²) 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/m²) á 1.-5. degi hverrar 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur og hófst hun 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 heildarlífur 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] ≥ 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 nítroúrea 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%, meðallífur án versnunar 2,1 mánuður og meðalheildarlífur 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI-skanni var 8%.

Í slembiúrtaksrannsókninni 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 $p = 0,0063$). Meðallífur 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 hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60%) en hjá þeim 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 tímann 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 endapunktum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuði lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank $p = < 0,01$ til 0,03).

Endurkoma anaplastic astrocytoma (stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð)

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 lífun án versnunar 46%. Lífun án versnunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlífur var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, 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 lífun án versnunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44% með lífun án versnunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lífun án versnunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versnunar var náð, fylgja 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)ímíðazól-4-karboxamíð (MTIC). MTIC hýdrólýserast sjálfkrafa í 5amínó-ímíðazól-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 O⁶ og N⁷ 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 TMZ, þ.e. 1,8 klst.

Frásög

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

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 af rannsóknum á dýrum.

Brotthvarf

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg m^{-2} 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, áttfrumnakerfi, eistum og meltingarvegi, en 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 fósturvísu, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðaeefni. TMZ er eittraðra 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 og 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 3 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

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

Gelatinhylki:

gelatín,
títandíoxíð (E 171),
Vatn

Prentblek:

shellac,
kalíumhýdroxíð,
svart járnóxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

Glas úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggislöki úr polyprópýleni sem inniheldur 5 eða 20 hörð hylki.
Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.
Askjan inniheldur eitt glas.

Fjölpakkning (glös)

Fjölpakkning með 20 hörðum hylkjum (4 pakkningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri af tegund III með barnaöryggislöki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka.

Skammtapoki

Skammtapoki úr pólýester/áli/pólýetýleni (PET/ál/PE).

Hver skammtapoki inniheldur eitt hart hylki.

Hver pakkning inniheldur 5 eða 20 hörð hylki sem hvert um sig er innsiglað í 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 Temozolomide HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDUR 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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Þýskaland

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slóvenía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er 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, 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 lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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 tryggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á þakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
Temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR GLAS****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki
20 hörð hylki

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 20 (4 þakkingar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/037

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 20 (4 þakningar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/038

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 20 (4 þakningar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/039

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 20 (4 þakkingar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/040

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 20 (4 þakningar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/041

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 20 (4 þakningar með 5) hörðum hylkjum

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/042

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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 tryggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/037 20 (4 pakkningar með 5) hörðum hylkjum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/038 20 (4 pakkningar með 5) hörðum hylkjum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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 tryggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/039 20 (4 pakkningar með 5) hörðum hylkjum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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 tryggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/040 20 (4 pakkningar með 5 hörðum hylkjum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/041 20 (4 pakkningar með 5) hörðum hylkjum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MILLIASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 20 (4 PAKKNINGAR MEÐ 5) HÖRÐUM
HYLKJUM - ÁN „BLUE BOX“****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sérstaklega.

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/042 20 (4 pakkningar með 5) hörðum hylkjum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 hörð hylki
20 hörð hylki

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA****1. HEITI LYFS**

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
temózólómíð

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af temózólómíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 x 1 hart hylki í skammtapoka
20 x 1 hart hylki í skammtapoka

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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 5 mg hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 hylki

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 20 mg hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 hylki

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 100 mg hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 hylki

6. ANNAD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAÞOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 140 mg hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 hylki

6. ANNAÐ

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 180 mg hylki
temózólómíð

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 hylki

6. ANNAD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Temozolomide HEXAL 250 mg hylki
temózólómíð

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki
Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki
Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki
Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki
Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki
Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki
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.
- 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 lækinn, 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 Temozolomide HEXAL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Temozolomide HEXAL
3. Hvernig nota á Temozolomide HEXAL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Temozolomide HEXAL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEMOZOLOMIDE HEXAL og við hverju það er notað

Temozolomide HEXAL inniheldur lyf sem kallast temózólámíð. Lyfið er æxlishefjandi lyf.

Temozolomide HEXAL er notað til meðferðar á tilteknum gerðum af heilaæxlum:

- hjá fullorðnum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli. Temozolomide HEXAL 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, svo sem margfrumna taugakímsæxli eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð. Temozolomide HEXAL er notað ef þessi æxli taka sig upp að nýju eða versna eftir hefðbundna meðferð.

2. Áður en byrjað er að nota TEMOZOLOMIDE HEXAL

Ekki má nota Temozolomide HEXAL

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir temózólómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við dacarbazíni (krabbameinslyf sem stundum gengur undir heitinu 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 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 Temozolomide Hexal er notað

- þar sem fylgjast á vel með hvort einkenni alvarlegrar sýkingar í brjóstholi sem kallast *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga (PCP) komi fram hjá þér.
Ef þú ert með nýgreint krabbamein (margfrumna taugakímsæxli) getur verið að þú fáið Temozolomide HEXAL í 42 daga ásamt geislameðferð. Ef svo er mun lækinn einnig ávísa lyfi til að koma í veg fyrir þessa ákveðnu gerð af lungnabólgu (PCP).
- ef þú hefur einhvern tímann verið með eða gætir verið með sýkingu af lifrabólgu B. Ástæðan er sú að temózólómíð gæti leitt til þess að lifrabólga B verði virk á ný en það getur stundum verið banvænt. Lækinn mun fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til einkenna slíkrar sýkingar áður en meðferðin er hafin.
- ef þú ert með lága rauðkornatalningu (blóðleysi), lága hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu eða blóðstorkunarvandamál fyrir meðferð eða meðan á henni stendur. Lækinn getur ákveðið að minnka skammta lyfsins eða, í alvarlegum tilfellum, gera hlé á meðferð, stöðva eða breyta meðferð. Þú getur einnig þurft á annarri meðferð að halda. Í einhverjum tilfellum kann að vera nauðsynlegt að stöðva meðferð með Temozolomide Hexal. Að auki, til að fylgjast með hvort aukaverkanir á blóðkorn af völdum Temozolomide HEXAL 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, hvort tveggja mjög algengar aukaverkanir af völdum Temozolomide HEXAL (sjá kafla 4), gæti lækinn 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 Temozolomide HEXAL þar til náðst hefur stjórn á uppköstunum. 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 Temozolomide HEXAL.

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 Temozolomide HEXAL.

Notkun annarra lyfja samhliða Temozolomide HEXAL

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

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

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

Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Temozolomide HEXAL 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 frýstingu á sæði áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Þegar þú tekur Temozolomide HEXAL 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).

Temozolomide HEXAL inniheldur laktósa og natríum

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

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

3. Hvernig nota á TEMOZOLOMIDE HEXAL

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.

Skammtar og meðferðarlengd

Læknirinn mun finna út nákvæmlega réttan skammt af Temozolomide HEXAL 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 fáið önnur lyf (ógleðistillandi lyf) fyrir og/eða eftir Temozolomide HEXAL inntöku til að koma í veg fyrir eða minnka flókurlæka og uppköst.

Sjúklingar með nýgreint glioblastoma multiforme:

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

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

Meðan á samhliða fasa stendur mun læknirinn hefja meðferðina með Temozolomide HEXAL sem nemur 75 mg/m^2 (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 Temozolomide HEXAL 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 Temozolomide HEXAL í þessum fasa frábrugðinn. Læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig. Meðferðarlöturnar geta verið allt að 6 talsins. Hver meðferðarlota stendur yfir í 28 daga. Nýr skammtur af Temozolomide Hexal er tekinn einu sinni á dag fyrstu 5 dagana (inntökudagar). Venjulegur upphafsskammtur í einlyfjameðferðarfasa er 150 mg/m^2 . Síðan koma 23 dagar án Temozolomide HEXAL. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlota.

Eftir 28. dag byrjar næsta meðferðarlota. Í henni færðu Temozolomide HEXAL aftur einu sinni á dag í 5 daga og síðan líða 23 dagar án Temozolomide HEXAL. Það fer eftir blóðkornatalningunni og því hvernig þú þolir lyfið í hverri meðferðarlötu hvort þarf að aðlaga eða fresta Temozolomide HEXAL 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 Temozolomide HEXAL:

Hver meðferðarlota með Temozolomide Hexal stendur yfir í 28 daga.

Þú færð eingöngu Temozolomide Hexal fyrstu 5 dagana. Þessi daglegi skammtur er háður því hvort þú hafir áður fengið krabbameinslyfjameðferð.

Venjulegur upphafsskammtur af Temozolomide HEXAL, hafir þú ekki undirgengist krabbameinsmeðferð áður, er 200 mg/m², einu sinni á dag, fyrstu 5 dagana. Venjulegur upphafsskammtur, hafir þú áður undirgengist krabbameinsmeðferð, er 150 mg/m², einu sinni á dag fyrstu 5 dagana.

Síðan koma 23 dagar án Temozolomide HEXAL. Úr þessu verður 28 daga meðferðarlota.

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

Áður en hver ný meðferðarlota hefst er blóðið athugað með tilliti til þess hvort breyta þurfi skömmtum Temozolomide HEXAL. Það ræðst af niðurstöðum úr blóðrannsóknunum hvort lækinn stíllir skammtinn af fyrir næstu meðferðarlota.

Hvernig taka á Temozolomide HEXAL

Ávísaður skammtur af Temozolomide HEXAL 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, mylja eða tyggja. Ef hylki er skemmt skal forðast að duftið komist í snertingu við húð, augu eða nef. Ef þú færð lyfið 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 að neðan).

Styrkleiki	Litur loks
Temozolomide Hexal 5 mg hörð hylki	grænn
Temozolomide Hexal 20 mg hörð hylki	gulur
Temozolomide Hexal 100 mg hörð hylki	bleikur
Temozolomide Hexal 140 mg hörð hylki	blár
Temozolomide Hexal 180 mg hörð hylki	dumbrauðu
Temozolomide Hexal 250 mg 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 meðferðarlota til annarrar.

Takið Temozolomide HEXAL 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 af Temozolomide HEXAL 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 Temozolomide HEXAL

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 lyfisins.

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 (ofsakláði), mæði eða aðrir öndunarörðugleikar
- óstöðvandi blæðingu
- flog (rykkjakrampa)
- hita
- kuldahroll
- svæsin höfuðverk sem hverfur ekki.

Temozolomide HEXAL meðferð getur valdið lækun á vissum tegundum blóðfrumna. Það getur leitt til aukningar á marblettum eða blæðingum, blóðleysi (skorts 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 tilfella af mjög alvarlegu blóðleysi (vanmyndunarbólóleysi). Læknirinn mun fylgjast reglulega með hvort einhverjar breytingar verði á blóðinu og mun ákveða hvort þörf er á einhverri sérhæfðri meðferð. Í sumum tilfellum er Temozolomide HEXAL skammturinn minnkaður eða meðferð stöðvuð.

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

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

- Lystarleysi, talörðugleikar, höfuðverkur
- uppköst, ógleði, niðurgangur, hægðatregða
- útbrot, hárlos
- preyta.

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

- Sýkingar, sýkingar í munni, sárasýkingar
- fækkun á blóðfrumum (daufkyrningafæð, eítílfumnafeð, 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, augnþurrkur og 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 lifrarensíma
- 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
- nýjar eða endurvirkjun cytómegalóveirusýkingar
- 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 lifrabíllun), gallteppa, hækkun á gallrauða
- blöðrur á líkamanum eða í munni, 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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækning, 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 TEMOZOLOMIDE HEXAL

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 umbúðunum á eftir “EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Glas

Geymið ekki við hærri hita en 25°C

Geymið í upprunalegum umbúðum

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka

Fjölþakning (glös)

Fjölþakning með 20 hörðum hylkjum (4 þakningar af 5 hörðum hylkjum í glasi úr gulbrúnu gleri (tegund 3) með barnaöryggisloki úr polyprópýleni. Glösin innihalda þurrkefni í litlum poka. Geymið pokann með þurrkefninu í glasinu. Má ekki gleypa.)

Skammtapoki

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

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. Þakningar og aðrar upplýsingar

Temozolomide HEXAL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 5 mg temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 20 mg temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 100 mg temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 140 mg temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 180 mg temózólómíð.

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 250 mg temózólómíð.

- Önnur innihaldsefni eru:

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins:* vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.

- *gelatínhylkin:* gelatín, titandíoxíð (E 171), gult járnoxíð (E172), indigókarmín (E132), vatn.

- *prentblek:* shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins:* vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.

- *gelatínhylkin:* gelatín, titandíoxíð (E 171), gult járnoxíð (E172), vatn.

- *prentblek:* shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins*: vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.
- *gelatínhylkin*: gelatín, titandíoxíð (E 171), rautt járnóxið (E172), vatn.
- *prentblek*: shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnóxið (E172).

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins*: vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.
- *gelatínhylkin*: gelatín, titandíoxíð (E 171), indigókarmín (E132), vatn.
- *prentblek*: shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnóxið (E172).

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins*: vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.
- *gelatínhylkin*: gelatín, titandíoxíð (E 171), gult járnóxið (E172), rautt járnóxið (E 172), vatn.
- *prentblek*: shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnóxið (E172).

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki

- *innihald hylkisins*: vatnsfrír laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríum-glýkólatsterkja tegund A, vínsýra, sterínsýra.
- *gelatínhylkin*: gelatín, titandíoxíð (E 171), vatn.
- *prentblek*: shellac, kalíumhýdroxíð og svart járnóxið (E172).

Lýsing á útliti Temozolomide HEXAL og pakkningastærðir

Glas

Hörðu hylkin eru í gulbrúnum glerglösum (gler af tegund 3) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni. Hvert glas inniheldur annað hvort 5 eða 20 hylki. Glösin innihalda einnig þurrkefni í litlum poka. Hafði þurrkefnið í litla pokanum í glasinu. Ekki gleypa hann.

Skammtapoki

Hverju hörðu hylki (hylkin) fyrir sig er pakkað í skammtapoka. Í hverri pakkningu eru 5 eða 20 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Temozolomide HEXAL 5 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvítu skel og **grænu loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „5“.

Hvert hylki er um það bil 15,8 mm að lengd.

Temozolomide HEXAL 20 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvítu skel og **gulu loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „20“.

Hvert hylki er um það bil 11,4 mm að lengd.

Temozolomide HEXAL 100 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvítu skel og **bleiku loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „100“.

Hvert hylki er um það bil 15,8 mm að lengd.

Temozolomide HEXAL 140 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvítu skel og **gegnsaðu bláu loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „140“.

Hvert hylki er um það bil 19,3 mm að lengd.

Temozolomide HEXAL 180 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og **dumbrauðu loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „180“. Hvert hylki er um það bil 19,3 mm að lengd.

Temozolomide HEXAL 250 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr hvíttri skel og **hvítu loki** með svartri áletrun. Lokið er merkt „TMZ“. Skelin er merkt „250“.

Hvert hylki er um það bil 21,4 mm að lengd.

Markaðsleyfishafi

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Þýskaland

Framleiðandi

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Þýskaland

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Slóvenía

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. „Никола Вапцаров“ №. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11

Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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