

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 5 mg harde kapsler
Temodal 20 mg harde kapsler
Temodal 100 mg harde kapsler
Temodal 140 mg harde kapsler
Temodal 180 mg harde kapsler
Temodal 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 132,8 mg laktose, vannfri.

20 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 182,2 mg laktose, vannfri.

100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 175,7 mg laktose, vannfri.

140 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 246 mg laktose, vannfri.

180 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 316,3 mg laktose, vannfri.

250 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 154,3 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

5 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak grønn topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «5 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

20 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak gul topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «20 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

100 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak rosa topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «100 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

140 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en blå topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «140 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

180 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel, en opak oransje topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «180 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

250 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en opak hvit hoveddel og topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «250 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

Samtidig fase

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

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

- antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet $\leq$ Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

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

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

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

Monoterapifase

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

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

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m ² /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet

0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå ^a	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 ⁹ /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

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

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

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

Eldre pasienter

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

Administrasjonsmåte

Temodal harde kapsler skal gis på fastende mage.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

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

Herpetisk meningoencefalitt

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

Pneumocystis jirovecii pneumoni

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

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

HBV

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

Levertoksisitet

Leverskade inkludert dødelig leversvikt, er blitt rapportert hos pasienter behandlet med temozolomid (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen startes. Dersom testen ikke er normal, bør legen vurdere nytte/risiko, inkludert risikoen for dødelig leversvikt, før oppstart med temozolomid. For pasienter som behandles i en 42-dagers syklus skal leverfunksjonstester gjentas midtveis i syklusen. Leverfunksjonstester bør utføres etter hver behandlingssyklus for alle pasienter. For pasienter med

signifikant unormal leverfunksjon, skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

Maligniteter

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

Antiemetisk behandling

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

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

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

Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni, som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$. En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter $> 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $> 100 \times 10^9/l$. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til $< 1,0 \times 10^9/l$ eller dersom antall blodplater er $< 50 \times 10^9/l$ i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den laveste anbefalte dosen er 100 mg/m^2 .

Pediatrisk populasjon

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

Eldre pasienter (> 70 år)

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

Kvinner

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

Menn

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

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Kvinner i fertil alder

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

Mannlig fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Erfaring fra kliniske studier

Hos pasienter behandlet med TMZ i kliniske studier, var de vanligste bivirkningene kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine, fatigue, kramper og utslett. De fleste hematologiske bivirkningene ble rapportert som vanlige. Frekvensen av laboratoriefunn av grad 3-4 er presentert etter tabell 4.

Hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer var kvalme (43 %) og oppkast (36 %) vanligvis av grad 1 eller 2 (0-5 tilfeller med oppkast i løpet av 24 timer), og var enten selvbegrensende eller lett å kontrollere med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert etter markedsføring ved bruk av TMZ, er oppgitt i tabell 4. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	infeksjon, herpes zoster, faryngitt ^a , oral candidiasis
Mindre vanlige:	opportunistiske infeksjoner (inkludert PCP), sepsis [†] , herpetisk meningoencefalitt [†] , CMV-infeksjon, CMV-reaktivering, hepatitt B-virus [†] , herpes simplex, reaktivert infeksjon, sårinfeksjon, gastroenteritt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanlige:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekkier
Forstyrrelser i immunsystemet	

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
Vanlige:	allergiske reaksjoner
Mindre vanlige:	anafylaksi
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	cushingoid ^c
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	anoreksi
Vanlige:	hyperglykemi
Mindre vanlige:	hypokalemi, forhøyet alkalisk fosfatase
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	agitasjon, amnesi, depresjon, angst, forvirring, søvnløshet
Mindre vanlige:	adferdsforstyrrelse, emosjonell labilitet, hallusinasjon, apati
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hodepine
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, nevrologisk forstyrrelse, nevropati ^d , parestesi, søvnighet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor
Mindre vanlige:	status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal forstyrrelse, parosmi, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse, unormal koordinasjon
Øyesykdommer	
Vanlige:	hemianopi, tåkesyn, synsforstyrrelse ^e , synsfeltforstyrrelse, diplopi, øyesmerter
Mindre vanlige:	redusert synsskarphet, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	døvhets ^f , vertigo, tinnitus, øreverker ^g
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	blødning, lungeembolisme, dyp venetrombose, hypertensjon
Mindre vanlige:	cerebral blødning, flushing, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	pneumoni, dyspné, sinusitt, bronkitt, hoste, øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige:	respirasjonssvikt [†] , interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	stomatitt, abdominale smerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanlige:	abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse, hemoroider, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	leversvikt [†] , leverskade, hepatitt, kolestase, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	utslett, alopesi
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urtikaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhet, artralgi, rygg smerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	urineringsfrekvens, urininkontinens
Mindre vanlige:	dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte, impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	fatigue
Vanlige:	feber, influensalignende symptomer, asteni, malaise, smerter, ødem, perifert ødem ⁱ
Mindre vanlige:	forverret sykdomstilstand, frysninger, ansiktsødem, misfarget tunge, tørste, tannsykdom
Undersøkelser	
Vanlige:	forhøyede leverenzym ^j , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	stråleskade ^k

^a Inkluderer faryngitt, nasofaryngeal faryngitt, streptokokkfaryngitt

^b Inkluderer gastroenteritt, viral gastroenteritt

^c Inkluderer cushingoid, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsvansker, øyesykdom

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

^g Inkluderer øreverk, ubehag i øret

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

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse

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

^k Inkluderer stråleskade, stråleskade på huden

[†] Inkluderer fatale tilfeller

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Laboratorieverdier

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

Kjønn

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

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

Virkningsmekanisme

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

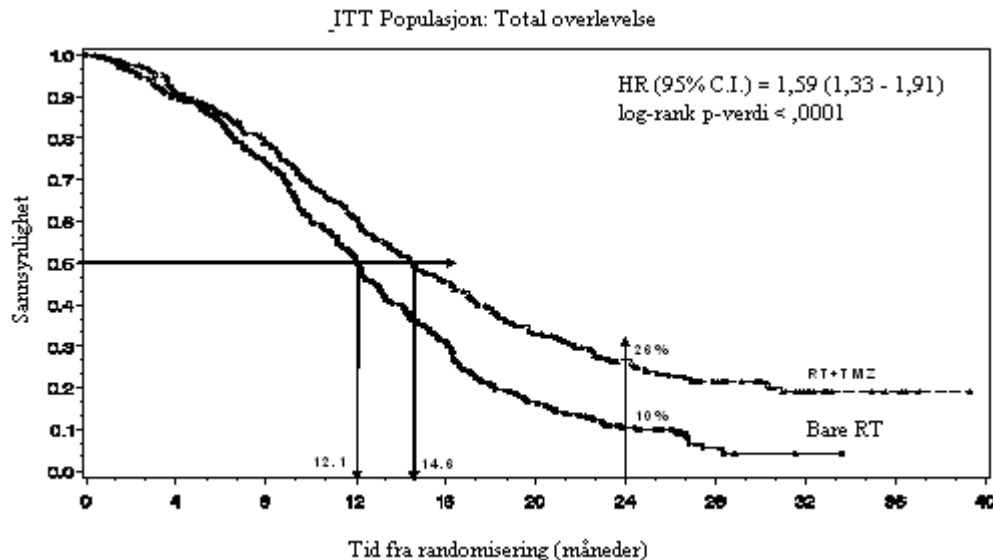
Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

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

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



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

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmenntilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

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

19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

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

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

Residiverende anaplastisk astrocytom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazin-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylende stoffet. Cytotoksiteteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA, hovedsakelig på O^6 og N^7 posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo*, var $t_{1/2}$ for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

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

Eliminasjon

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

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

Spesielle populasjoner

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

5 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,
natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat,
gult jernoksid (E 172),
indigokarmin (E 132).

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

20 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,
natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat,
gult jernoksid (E 172).

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

100 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,

natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat,
gult jernoksid (E 172),

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

140 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,
natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat,
gult jernoksid (E 172),
indigokarmin (E 132).

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

180 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,
natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat,

gult jernoksid (E 172),
rødt jernoksid (E 172).

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

250 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktose, vannfri,
kolloidal vannfri silika,
natriumstivelseglykolat type A,
vinsyre,
stearinsyre.

Kapselskall:

gelatin,
titandioksid (E 171),
natriumlaurylsulfat.

Merking:

skjellakk,
propylenglykol (E 1520),
renset vann,
ammoniumhydroksid,
kaliumhydroksid,
svart jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposene består av lineært lavtettthets polyetylen (det innerste laget), aluminium og polyetylentereftalat.
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel og er pakket i en pappkartong.
Kartongen inneholder 5 eller 20 harde kapsler, enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene bør ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temodal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Pasienten bør rådes til å oppbevare kapslene utilgjengelig for barn, fortrinnsvis i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg harde kapsler

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg harde kapsler

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg harde kapsler

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg harde kapsler

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg harde kapsler

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg harde kapsler

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.

Dato for siste fornyelse: 17. desember 2008.

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning, 2,5 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 55,2 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Temodal er indisert til behandling av:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

Samtidig fase

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

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

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

- antall trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet $\leq$ Grad 1 (unntatt alopesi, kvalme og oppkast).

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

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

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

Monoterapifase

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

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

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose ($\text{mg/m}^2/\text{dag}$)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

<i>Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling</i>		
Toksisitet	Redusere TMZ med 1 dosenivå ^a	Avslutte TMZ
Antall nøytrofile granulocytter	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Se fotnote b
Antall trombocytter	< 50 x 10 ⁹ /l	Se fotnote b
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopesi, kvalme, oppkast)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

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

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

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

Eldre pasienter

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

Administrasjonsmåte

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres **kun som en intravenøs infusjon**. Det **skal ikke** gis via andre administrasjonsveier som intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Riktig dose TMZ skal infuseres intravenøst over en periode på 90 minutter ved bruk av en pumpe.

Som med andre lignende kjemoterapeutiske midler anbefales forsiktighet for å unngå ekstravasasjon. Det ble rapportert uønskede lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (for det meste milde og kortvarige) hos pasienter som fikk Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Prekliniske studier har ikke vist permanent vevsskade (se pkt. 4.8 og 5.3).

Temodal er også tilgjengelig som en hard kapselformulering (oral bruk). Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gitt som en intravenøs infusjon over 90 minutter er bioekvivalent med den harde kapselformuleringen (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

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

Herpetisk meningoencefalitt

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

Pneumocystis jirovecii pneumoni

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

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

HBV

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

Levertoksisitet

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

Maligniteter

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

Antiemetisk behandling

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

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

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

Laboratorieparametre

Pasienter som behandles med TMZ kan oppleve myelosuppresjon, inkludert forlenget pancytopeni, som kan resultere i aplastisk anemi som i enkelte tilfeller har hatt dødelig utgang. I enkelte tilfeller har samtidig eksponering for legemidler som er forbundet med aplastisk anemi, inkludert karbamazepin, fenytoin og sulfametoksazol/trimetoprim, vanskeliggjort vurderingen. Før dosering må de følgende laboratorieparametre oppfylles: antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$. En fullstendig blodtelling skal utføres på Dag 22 (21 dager etter første dose) eller innen 48 timer fra denne dag, og deretter hver uke inntil antall nøytrofile granulocytter $> 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $> 100 \times 10^9/l$. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til $< 1,0 \times 10^9/l$ eller dersom antall blodplater er $< 50 \times 10^9/l$ i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den laveste anbefalte dosen er 100 mg/m^2 .

Pediatrik populasjon

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

Eldre pasienter (> 70 år)

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

Kvinner

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

Menn

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder 55,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron, H₂-reseptor antagonister eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

Ingen studier er utført for å undersøke effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andre legemidler. Siden TMZ ikke gjennomgår hepatisk metabolisme og har en lav proteinbinding, er det imidlertid usannsynlig at den påvirker farmakokinetikken til andre legemidler (se pkt. 5.2).

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m² TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

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

Kvinner i fertil alder

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

Mannlig fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Erfaring fra kliniske studier med harde kapsler

Hos pasienter behandlet med TMZ i kliniske studier, var de vanligste bivirkningene kvalme, oppkast, forstoppelse, anoreksi, hodepine, fatigue, kramper og utslett. De fleste hematologiske bivirkningene ble rapportert som vanlige. Frekvensen av laboratoriefunn av grad 3-4 er presentert etter tabell 4.

Hos pasienter med residiverende eller progressive gliomer var kvalme (43 %) og oppkast (36 %) vanligvis av grad 1 eller 2 (0-5 tilfeller med oppkast i løpet av 24 timer), og var enten selvbegrensende eller lett å kontrollere med standard antiemetisk behandling. Forekomsten av alvorlig kvalme og oppkast var 4 %.

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert etter markedsføring ved bruk av TMZ, er oppgitt i tabell 4. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	infeksjon, herpes zoster, faryngitt ^a , oral candidiasis
Mindre vanlige:	opportunistiske infeksjoner (inkludert PCP), sepsis [†] , herpetisk meningoencefalitt [†] , CMV-infeksjon, CMV-reakivering, hepatitt B-virus [†] , herpes simplex, reaktivert infeksjon, sårinfeksjon, gastroenteritt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanlige:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekkier
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige:	allergiske reaksjoner

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
Mindre vanlige:	anafylaksi
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	cushingoid ^c
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	anoreksi
Vanlige:	hyperglykemi
Mindre vanlige:	hypokalemi, forhøyet alkalisk fosfatase
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	agitasjon, amnesi, depresjon, angst, forvirring, søvnløshet
Mindre vanlige:	adferdsforstyrrelse, emosjonell labilitet, hallusinasjon, apati
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hodepine
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, nevrologisk forstyrrelse, nevropati ^d , parestesi, søvnighet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor
Mindre vanlige:	status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal forstyrrelse, parosmi, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse, unormal koordinasjon
Øyesykdommer	
Vanlige:	hemianopi, tåkesyn, synsforstyrrelse ^e , synsfeltforstyrrelse, diplopi, øyesmerter
Mindre vanlige:	reduisert synsskarphet, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	døvhets ^f , vertigo, tinnitus, øreverke ^g
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	blødning, lungeembolisme, dyp venetrombose, hypertensjon
Mindre vanlige:	cerebral blødning, flushing, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	pneumoni, dyspné, sinusitt, bronkitt, hoste, øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige:	respirasjonssvikt [†] , interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	stomatitt, abdominale smerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanlige:	abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse, hemoroider, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	leversvikt [†] , leverskade, hepatitt, kolestase, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	utslett, alopesi
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urtikaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmarter, muskel-skjelettsmerter, myalgi

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	urineringsfrekvens, urininkontinens
Mindre vanlige:	dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte, impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	fatigue
Vanlige:	feber, influensalignende symptomer, asteni, malaise, smerter, ødem, perifert ødem ⁱ
Mindre vanlige:	forverret sykdomstilstand, frysninger, ansiktsødem, misfarget tunge, tørste, tannsykdom
Undersøkelser	
Vanlige:	forhøyede leverenzzymer ^j , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	stråleskade ^k

^a Inkluderer faryngitt, nasofaryngeal faryngitt, streptokokkfaryngitt

^b Inkluderer gastroenteritt, viral gastroenteritt

^c Inkluderer cushingoid, Cushings syndrom

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

^e Inkluderer synsvansker, øyesykdom

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

^g Inkluderer øreverk, ubehag i øret

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

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse

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

^k Inkluderer stråleskade, stråleskade på huden

[†] Inkluderer fatale tilfeller

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopeni hendelser, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Laboratorieverdier

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

Kjønn

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av utførte kliniske studier var nadir nøytrofile granulocytter tilgjengelig hos 101 kvinnelige og 169 mannlige pasienter og nadir blodplate-tall tilgjengelig hos

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

Pediatrisk populasjon

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

Erfaring fra kliniske studier med i.v.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gir ekvivalent TMZ-dose og eksponering for både TMZ og den aktive metabolitten MTIC tilsvarende som for Temodal harde kapsler (se pkt. 5.2). Bivirkninger rapportert i de to studiene med intravenøs formulering (n=35) men som ikke ble rapportert i studier med harde kapsler, var reaksjoner på infusjonsstedet: smerte, irritasjon, pruritus, varmfølelse, hevelse, erytem og hematom.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A X03

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksiciteten av MTIC mener man primært skyldes

en alkylering av O⁶ posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N⁷ posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

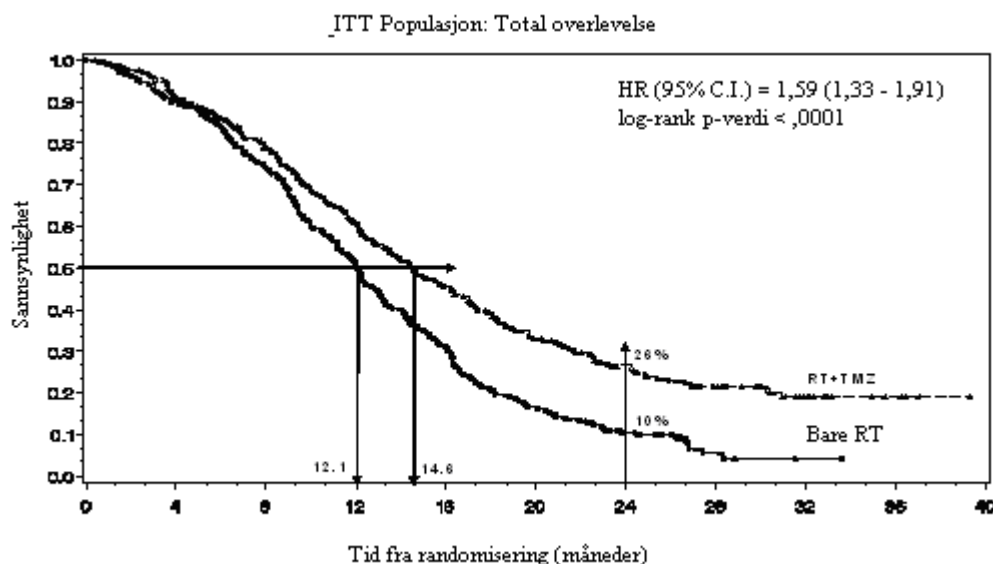
Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

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

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



Figur 2 Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (Intent to treat populasjon)

Resultatene fra studien samsvarte ikke i undergruppen av pasienter med en dårlig allmenntilstand (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS] ≥ 70) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge

studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

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

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

Residiverende anaplastisk astrocytom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

I en open-label, to-veis crossover bioekvivalensstudie av farmakokinetikken til oral og intravenøs TMZ hos pasienter med primære CNS-maligniteter, var Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning administrert i en dose på 150 mg/m² over 90 minutter bioekivalent for C_{max} og AUC for TMZ og MTIC, sammenlignet med Temodal harde kapsler. Gjennomsnittlige C_{maks}-verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 7,4 µg/ml og 320 ng/ml, etter en 90 minutters intravenøs infusjon. Gjennomsnittlige AUC (0 $\rightarrow$ ∞) verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 25 µg•h/ml og 1004 ng•h/ml.

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

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

Eliminasjon

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

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

Spesielle populasjoner

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

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

Den intravenøse formuleringen forårsaket lokal irritasjon ved injeksjonsstedet hos både kaniner og rotter. Irritasjonen var forbigående og ble ikke assosiert med varig vevsskade.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)

Treonin

Polysorbat 80

Natriumsitrat (for justering av pH)

Saltsyre, konsentrert (for justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 4 år

Rekonstituert oppløsning:

Etter rekonstituering er den kjemiske og fysikalske bruksstabiliteten blitt vist i 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstiden.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens eget ansvar, og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare type 1 hetteglass forseglet med gummipropper av bromobutyl og aluminiumforsegling med ferskenfarget avrivbar hette. Hvert hetteglass inneholder 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml finnes i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Bruk av hansker og aseptisk teknikk er påkrevd. Dersom Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Hvert hetteglass må rekonstitueres med 41 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den ferdige oppløsningen inneholder 2,5 mg/ml TMZ. Hetteglassene skal forsiktig roteres og ikke ristes. Oppløsningen skal inspiseres nøye og de hetteglassene som inneholder synlige partikler skal ikke brukes. Et volum opp til 40 ml rekonstituert oppløsning skal trekkes opp i henhold til den totale foreskrevne dose og overføres til en tom 250 ml -infusjonspose (PVC eller polyolefin). Pumpens slange skal være festet til posen. Slangen renses og lukkes deretter. Temodal 2,5 mg/ml må administreres som intravenøs infusjon **kun** over en periode på 90 minutter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Da det ikke foreligger tilleggsdata, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller infuseres samtidig i samme intravenøse slange.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.
Dato for siste fornyelse: 17. desember 2008.

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 5 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/024 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/025 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 20 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/013 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/014 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 100 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/015 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/016 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 140 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/017 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/018 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 180 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/019 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/020 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG INNEHOLDENDE 5 ELLER 20 HARDE KAPSLER TEMODAL 250 mg
INDIVIDUELT FORSEGLET I DOSEPOSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler i doseposer
20 harde kapsler i doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

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

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Skal svelges hele. Hvis en kapsel skades, unngå at innholdet kommer i berøring med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/021 (5 harde kapsler)
EU/1/98/096/022 (20 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temodal 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 5 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 20 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 100 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 100 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 140 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 140 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 180 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 180 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE INNEHOLDENDE 1 HARD KAPSEL MED TEMODAL 250 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temodal 250 mg kapsler
temozolomidum
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat og konsentrert saltsyre til pH-justering.
For natrium, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass 100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**Cytostatikum**

Unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Etter rekonstituering, bruk oppløsningen innen 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstid.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/023

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat og saltsyre.
For natrium, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum
Unngå kontakt med hud, øyne eller nese.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Etter rekonstituering, bruk oppløsningen innen 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstiden.

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

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/023

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Temodal 5 mg harde kapsler
Temodal 20 mg harde kapsler
Temodal 100 mg harde kapsler
Temodal 140 mg harde kapsler
Temodal 180 mg harde kapsler
Temodal 250 mg harde kapsler
temozolomid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Temodal er og hva det brukes mot

Temodal inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot kreft.

Temodal brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulst:

- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temodal brukes først i kombinasjon med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temodal brukes mot disse svulstene ved tilbakefall eller forverring etter standardbehandling.

2. Hva du må vite før du bruker Temodal

Bruk ikke Temodal

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (en kreftmedisin, noen ganger kalt DTIC). Tegn på allergisk reaksjon inkluderer følelsen av kløe, kortpustethet eller pipende pust, opphovning av ansiktet, lepper, tunge eller svelg.
- dersom nivået av visse blodceller er kraftig redusert (myelosuppressjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for god blodkoagulering. Din lege vil ta blodprøver for å forsikre seg om at du har nok av disse blodcellene før du starter opp behandlingen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temodal

- siden du skal følges tett opp for en eventuell utvikling av en alvorlig form for brystinfeksjon kalt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Hvis du er en nydiagnostisert pasient (glioblastoma multiforme) kan det være du får Temodal i 42 dager sammen med strålebehandling. I slike tilfeller vil legen din også forskrive medisin som hjelper deg å forebygge denne formen for lungebetennelse (PCP).
- dersom du har hatt eller har hepatitt B-infeksjon. Dette fordi Temodal kan gjøre at hepatitt B blir aktiv igjen, som i noen tilfeller kan være dødelig. Pasientene vil bli nøye sjekket av legen sin for symptomer på en slik infeksjon før behandlingen starter.
- dersom du har lave verdier av røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater eller blødningsforstyrrelser før behandlingen starter, eller hvis du utvikler dette under behandling. Legen din kan bestemme at dosen skal reduseres eller at behandlingen skal utsettes, stoppes eller endres. Du kan også ha behov for annen behandling. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med Temodal. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av Temodal på blodcellene dine.
- siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodceller, inkludert leukemi.
- dersom du er kvalm (uvel i magen) og/eller kaster opp som er svært vanlige bivirkninger for Temodal (se avsnitt 4). Legen din kan forskrive en medisin (kvalmestillende) som forebygger oppkast.
Hvis du kaster opp ofte før eller under behandling, spør legen din om når det er best å ta Temodal inntil brekningene er under kontroll. Dersom du kaster opp etter å ha tatt dosen din, skal det ikke tas en ny dose den samme dagen.
- dersom du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din med en gang.
- dersom du er eldre enn 70 år kan du være mer utsatt for infeksjoner, blåmerker eller blødninger.
- dersom du har lever- eller nyreproblemer kan det hende at dosen din med Temodal må justeres.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Temodal

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

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

Du bør stoppe amming under behandling med Temodal.

Mannlig fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

Temodal kan få deg til å føle deg trøtt eller søvnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

Temodal inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Temodal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Temodal

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

Dosering og varighet av behandling

Legen din vil tilpasse dosen av Temodal for deg. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt), og om du har tilbakefall av svulsten og tidligere har gjennomgått kjemoterapi.

Du kan få forskrevet andre medisiner (kvalmestillende) til å ta før og/eller etter at du tar Temodal for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

Pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme:

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

- først behandling sammen med strålebehandling (samtidig fase)
- deretter behandling kun med Temodal (monoterapifase).

Under samtidig fase vil legen din begynne med en dose på 75 mg/m² av Temodal (vanlig dose). Du vil ta denne dosen hver dag i 42 dager (opp til 49 dager) i kombinasjon med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av den samtidige fasen, kan Temodaldosen bli utsatt eller avsluttet.

Når strålebehandlingen er ferdig, vil du få et opphold i behandlingen på 4 uker for at kroppen din skal få en sjanse til å hente seg inn igjen.

Deretter begynner du på monoterapifasen.

Under monoterapifasen, vil dosen og måten du tar Temodal på være annerledes. Legen din vil tilpasse den eksakte dosen. Det kan være opp til 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager. Du vil ta din nye dose med Temodal alene én gang daglig i de 5 første dagene («dose-dager») av hver syklus. Den første dosen vil være på 150 mg/m². Deretter følger 23 dager uten Temodal. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen ta Temodal én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten Temodal. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av hver behandlingssyklus, kan Temodaldosen bli justert, utsatt eller avsluttet.

Pasienter med forverrede eller tilbakefall av svulster (maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom) som kun tar Temodal:

En behandlingssyklus med Temodal varer i 28 dager.

De første 5 dagene vil du ta Temodal alene én gang daglig. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke.

Dersom du ikke tidligere er blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 200 mg/m² én gang daglig de første 5 dagene. Dersom du tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 150 mg/m² én gang daglig de første 5 dagene. Deretter vil du være 23 dager uten Temodal. Dette blir til sammen en behandlingssyklus på 28 dager.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig de første 5 dagene, etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Før hver nye behandlingssyklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temodal trenger å justeres. Legen din kan justere din dose for neste syklus basert på resultatet fra blodprøvene dine.

Hvordan ta Temodal

Ta den foreskrevne dosen med Temodal en gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag.

Ta kapselen på fastende mage, for eksempel minst en time før du har planlagt å spise frokost. Svelg kapselen(e) hele med et glass vann. Ikke åpne, knus eller tygg kapslene. Hvis en kapsel skades, la ikke pulveret komme i kontakt med hud, øyne eller nese. Hvis du får noe i øynene eller nesen ved et uhell, skyll det berørte området med vann.

Avhengig av den foreskrevne dosen kan det hende at du må ta mer enn en kapsel samtidig, eventuelt av forskjellige styrker (mengde av aktiv substans, i mg). Fargen på kapsel-toppen er forskjellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Farge på toppen
Temodal 5 mg harde kapsler	grønn
Temodal 20 mg harde kapsler	gul
Temodal 100 mg harde kapsler	rosa
Temodal 140 mg harde kapsler	blå
Temodal 180 mg harde kapsler	oransje
Temodal 250mg harde kapsler	hvit

Du bør være sikker på at du fullt ut forstår og husker på følgende:

- hvor mange kapsler du trenger å ta hver dose-dag. Spør om legen din eller farmasøyten på apoteket kan skrive det ned (inkludert fargen).
- hvilke dager som er dine dose-dager.

Kontroller dosen sammen med legen din hver gang du starter en ny syklus, særlig fordi den kan være forskjellig fra den forrige syklusen.

Bruk alltid Temodal slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Feil bruk av denne medisinen kan få alvorlige helsekonsekvenser.

Dersom du tar for mye av Temodal

Om du ved et uhell tar flere Temodal-kapsler enn du er blitt fortalt, ta øyeblikkelig kontakt med legen din, apoteket eller en sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Temodal

Ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Hvis det allerede har gått et døgn, kontakt legen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glempt dose, hvis ikke legen har bestemt det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt legen din **umiddelbart** dersom du får en av følgende:

- en alvorlig allergisk (hypersensitiv) reaksjon (elveblest, pipende pust eller andre pustevansker),
- ukontrollert blødning,
- krampeanfall,
- feber,
- frysninger,
- alvorlig hodepine som ikke går over.

Behandling med Temodal kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan forårsake at du lettere får blåmerker eller blødninger, anemi (en mangel på røde blodceller), feber og redusert motstandskraft mot infeksjoner. Denne reduksjonen i antall blodceller er vanligvis kortvarig. I enkelte tilfeller kan det vedvare og føre til en svært alvorlig form for anemi (aplastisk anemi). Legen din vil måle blodverdiene dine regelmessig for å kunne oppdage eventuelle forandringer og avgjøre om noen spesiell behandling kreves. I visse tilfeller vil Temodaldosen bli redusert eller behandlingen stoppes.

Andre rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor:

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

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

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

- infeksjoner, infeksjoner i munnhulen
- redusert antall blodceller (nøytropeni, lymfopeni, trombocytopeni)
- allergisk reaksjon
- økt blodsukker
- nedsatt hukommelse, depresjon, angst, forvirring, vanskeligheter med å sovne eller å forbli sovende
- svekket koordinasjon og balanse
- konsentrasjonsvansker, forandringer i mental status eller våkenhet, glemsomhet
- svimmelhet, sanseforstyrrelse, prikkende følelse, skjelvninger, unormal smak
- delvis synstap, unormalt syn, dobbeltsyn, smerter i øynene
- døvhets, ringing i ørene, øreverk
- blodpropp i lungene eller bena, høyt blodtrykk
- lungebetennelse, kortpustethet, bronkitt, hoste, bihulebetennelse
- mage- eller buksmerter, urolig mage/halsbrann, svelgevansker
- tørr hud, kløe
- muskelskade, muskelsvakhet, verk og smerter i muskler
- smerter i ledd, ryggmerter
- hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen
- feber, influensalignende symptomer, smerter, føle seg uvel, forkjølelse eller influensa

- væskeopphopning, hovne ben
- forhøyede leverenzymmer
- vekttap, vektøkning
- stråleskade

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Temodal

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

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Informer apoteket hvis du oppdager forandringer i kapslenes utseende.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Temodal

Virkestoff er temozolomid.

Temodal 5 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Temodal 20 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Temodal 100 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Temodal 140 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Temodal 180 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Temodal 250 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Andre innholdsstoffer er:

kapselinnhold:

vannfri laktose, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre (se avsnitt 2 «Temodal inneholder laktose»).

kapselskall:

Temodal 5 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172), indigokarmin (E 132).

Temodal 20 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172).

Temodal 100 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, rødt jernoksid (E 172).

Temodal 140 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, indigokarmin (E 132).

Temodal 180 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Temodal 250 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), natriumlaurylsulfat.

blekk til merking:

skjellakk, propylenglykol (E 1520), renset vann, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E 172).

Hvordan Temodal ser ut og innholdet i pakningen

Temodal 5 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig grønn topp og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «5 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

Temodal 20 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig gul topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «20 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

Temodal 100 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig rosa topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «100 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

Temodal 140 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en blå topp og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «140 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

Temodal 180 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel, en ugjennomsiktig oransje topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «180 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

Temodal 250 mg harde kapsler har en ugjennomsiktig hvit hoveddel og topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med «TEMODAL». Hoveddelen er merket med «250 mg», Schering-Plough-logoen og to striper.

De harde kapslene (kapsler) til oral bruk er dispensert i kartonger inneholdende 5 eller 20 harde kapsler, og er enkeltvis forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning temozolomid

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Temodal er og hva det brukes mot

Temodal inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot kreft.

Temodal brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulst:

- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temodal brukes først i kombinasjon med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temodal brukes mot disse svulstene ved tilbakefall eller forverring etter standardbehandling.

2. Hva du må vite før du bruker Temodal

Bruk ikke Temodal

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (en kreftmedisin, noen ganger kalt DTIC). Tegn på allergisk reaksjon inkluderer følelsen av kløe, kortpustethet eller pipende pust, opphovning av ansiktet, lepper, tunge eller svelg.
- dersom nivået av visse blodceller er kraftig redusert (myelosuppressjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for god blodkoagulering. Din lege vil ta blodprøver for å forsikre seg om at du har nok av disse blodcellene før du starter opp behandlingen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temodal

- siden du skal følges tett opp for en eventuell utvikling av en alvorlig form for brystinfeksjon kalt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP).

Hvis du er en nydiagnostisert pasient (glioblastoma multiforme) kan det være du får Temodal i 42 dager sammen med strålebehandling. I slike tilfeller vil legen din også forskrive medisin som hjelper deg å forebygge denne formen for lungebetennelse (PCP).

- dersom du har hatt eller har hepatitt B-infeksjon. Dette fordi Temodal kan gjøre at hepatitt B blir aktiv igjen, som i noen tilfeller kan være dødelig. Pasientene vil bli nøye sjekket av legen sin for symptomer på en slik infeksjon før behandlingen starter.
- dersom du har lave verdier av røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater eller blødningsforstyrrelser før behandlingen starter, eller hvis du utvikler dette under behandling. Legen din kan bestemme at dosen skal reduseres eller at behandlingen skal utsettes, stoppes eller endres. Du kan også ha behov for annen behandling. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med Temodal. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av Temodal på blodcellene dine.
- siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodceller, inkludert leukemi.
- dersom du er kvalm (uvel i magen) og/eller kaster opp som er svært vanlige bivirkninger for Temodal (se avsnitt 4). Legen din kan forskrive en medisin (kvalmestillende) som forebygger oppkast.
- dersom du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din med en gang.
- dersom du er eldre enn 70 år kan du være mer utsatt for infeksjoner, blåmerker eller blødninger.
- dersom du har lever- eller nyreproblemer kan det hende at osen din med Temodal må justeres.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Temodal

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

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

Du bør stoppe amming under behandling med Temodal.

Mannlig fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

Temodal kan få deg til å føle deg trøtt eller søvnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

Temodal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 55,2 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Temodal

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

Legen din vil tilpasse dosen av Temodal for deg. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt), og om du har tilbakefall av svulsten og tidligere har gjennomgått kjemoterapi.

Du kan få forskrevet andre medisiner (kvalmestillende) til å ta før og/eller etter at du får Temodal for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

Pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme:

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

- først behandling sammen med strålebehandling (samtidig fase)
- deretter behandling kun med Temodal (monoterapifase).

Under samtidig fase vil legen din begynne med en dose på 75 mg/m² av Temodal (vanlig dose). Du vil få denne dosen hver dag i 42 dager (opp til 49 dager) i kombinasjon med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av den samtidige fasen, kan Temodaldosen bli utsatt eller avsluttet.

Når strålebehandlingen er ferdig, vil du få et opphold i behandlingen på 4 uker for at kroppen din skal få en sjanse til å hente seg inn igjen.

Deretter begynner du på monoterapifasen.

Under monoterapifasen, vil dosen og måten du tar Temodal på være annerledes. Legen din vil tilpasse den eksakte dosen.

Det kan være opp til 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager.

Du vil få din nye dose med Temodal alene én gang daglig i de fem første dagene av hver syklus. Den første dosen vil være på 150 mg/m². Deretter følger 23 dager uten Temodal. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig i fem dager etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen din i løpet av hver behandlingssyklus, kan Temodaldosen bli justert, utsatt eller avsluttet.

Pasienter med forverrede eller tilbakefall av svulster (maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom) som kun får Temodal:

En behandlingssyklus med Temodal varer i 28 dager.

De første fem dagene vil du få Temodal alene én gang daglig. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke.

Dersom du ikke tidligere er blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 200 mg/m² én gang daglig de første fem dagene. Dersom du tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temodal være 150 mg/m² én gang daglig de første fem dagene.

Deretter vil du være 23 dager uten Temodal. Dette blir til sammen en behandlingssyklus på 28 dager.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få Temodal én gang daglig de første fem dagene, etterfulgt av 23 dager uten Temodal.

Før hver nye behandlingssyklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temodal trenger å justeres. Legen din kan justere din dose for neste syklus basert på resultatet fra blodprøvene dine.

Hvordan Temodal blir gitt

Temodal vil bli gitt til deg av en lege som et drypp i en vene (intravenøs infusjon), kun over ca. 90 minutter. Intet annet infusjonssted enn en vene er akseptabelt.

Dersom du tar for mye av Temodal

Medisinen din gis til deg av helsepersonell. Det er derfor lite sannsynlig at du får mer Temodal enn du burde. Hvis du allikevel skulle få det, vil legen eller sykepleieren behandle deg deretter.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt legen din **umiddelbart** dersom du får en av følgende:

- en alvorlig allergisk (hypersensitiv) reaksjon (elveblest, pipende pust eller andre pustevansker),
- ukontrollert blødning,
- krampeanfall,
- feber,
- frysninger,
- alvorlig hodepine som ikke går over.

Behandling med Temodal kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan forårsake at du lettere får blåmerker eller blødninger, anemi (en mangel på røde blodceller), feber og redusert motstandskraft mot infeksjoner. Denne reduksjonen i antall blodceller er vanligvis kortvarig. I enkelte tilfeller kan det vedvare og føre til en svært alvorlig form for anemi (aplastisk anemi). Legen din vil måle blodverdiene dine regelmessig for å kunne oppdage eventuelle forandringer og avgjøre om noen spesiell behandling kreves. I visse tilfeller vil Temodaldosen bli redusert eller behandlingen stoppes.

Andre rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor:

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

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

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

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

- muskelskade, muskelsvakhet, verk og smerter i muskler
- smerter i ledd, rygg smerter
- hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen
- feber, influensalignende symptomer, smerter, føle seg uvel, forkjølelse eller influensa
- væskeoppbygging, hovne ben
- forhøyede leverenzymmer
- vekttap, vektøkning
- stråleskade

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

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

Temodal pulver til infusjonsvæske, oppløsning

I tillegg til bivirkningene listet opp ovenfor kan følgende bivirkninger også forekomme ved bruk av Temodal pulver til infusjonsvæske, oppløsning: smerter, irritasjon, kløe, varmek følelse, hevelse eller rødhet på injeksjonsstedet og blåmerker (hematom).

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Temodal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Når legemidlet er tilbreddt til infusjon (fortynnet), kan oppløsningen oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opp til 14 timer, inkludert infusjonstiden.

Den fortynnede oppløsningen skal ikke brukes hvis det oppdages misfarging eller partikler.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Temodal

Virkestoff er temozolomid. Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid. Etter fortynning inneholder hver ml infusjonsvæske, oppløsning 2,5 mg temozolomid.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), treonin, polysorbat 80, natriumsitrat (for pH-justering) og konsentrert saltsyre (for pH-justering) (se avsnitt 2).

Hvordan Temodal ser ut og innholdet i pakningen

Pulveret til infusjonsvæske, oppløsning, er et hvitt pulver. Temodal finnes i hetteglass med en butylgummikork og forseglet med aluminiumsfolie med en avtakbar hette.

Hver pakke inneholder 1 hetteglass med 100 mg temozolomid.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Bruk av hansker og aseptisk teknikk er påkrevd. Dersom Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Hvert hetteglass må rekonstitueres med 41 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den ferdige oppløsningen inneholder 2,5 mg/ml TMZ. Hetteglassene skal forsiktig roteres og ikke ristes. Oppløsningen skal inspiseres nøye og de hetteglassene som inneholder synlige partikler skal ikke brukes. Rekonstituert produkt må brukes innen 14 timer, inkludert infusjonstiden.

Et volum opp til 40 ml rekonstituert oppløsning skal trekkes opp i henhold til den totale foreskrevne dose og overføres til en tom 250 ml infusjonspose (PVC eller polyolefin). Pumpens slange skal være festet til posen. Slangen renses og lukkes deretter. Temodal 2,5 mg/ml må administreres som intravenøs infusjon **kun** over en periode på 90 minutter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid- injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseløsninger.

Da det ikke foreligger tilleggsdata, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller infunderes samtidig i samme intravenøse slange.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.