

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler
Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler
Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler
Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler
Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler
Temozolomide Accord 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 168 mg laktose, vannfri.

20 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 14,6 mg laktose, vannfri.

100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 73 mg laktose, vannfri.

140 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 102,2 mg laktose, vannfri.

180 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 131,4 mg laktose, vannfri.

250 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 182,5 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

5 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er grønne/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘5’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 15 mm lang.

20 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er gule/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘20’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 11 mm lang.

100 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er lyse røde/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘100’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 15 mm lang.

140 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er blå/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘140’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 19 mm lang.

180 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er rødbrune/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘180’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 19 mm lang.

250 mg hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene er hvite/hvite harde gelatinkapsler, merket med ”TMZ” på toppstykket og ‘250’ på hoveddelen.

Hver kapsel er ca. 21 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Accord er indisert til behandling av:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Temozolomide Accord administreres i kombinasjon med fokal strålebehandling (samtidig fase) etterfulgt av opptil 6 sykluser med temozolomid (TMZ) som 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 (opptil 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

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

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

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

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

Monoterapifase

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

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

Dosenivå	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 syklus 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 alopeci, kvalme, oppkast)	CTC grad 3	CTC grad 4 ^b
^a : TMZ dosenivåer er oppført i tabell 2. ^b : TMZ skal avsluttes hvis: <ul style="list-style-type: none"> • -dosenivå -1 (100 mg/m²) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet • -den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopeci, 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 behandlingssyklusfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m² én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m² én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

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

Eldre pasienter

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

Administrasjonsmåte

Temozolomide Accord 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 til dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oppportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

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

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie ved 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 TMZ og RT samtidig 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 fatal respirasjonssvikt er 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 nedsatt leverfunksjon skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

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.

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 startdosen av samtidig fase, og antiemetisk profylakse anbefales sterkt under monoterapifasen.

Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

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

Laboratorieparametre

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

Pediatrik populasjon

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

Eldre pasienter (> 70 år)

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

Kvinner

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

Menn

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

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 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 og ranitidin ingen forandringer i absorpsjonsgraden av TMZ eller eksponeringen av den aktive metabolitten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC).

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

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

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse 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 midler kan øke risikoen for myelosuppresjon.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

Det foreligger ingen data hos gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m^2 TMZ ble det vist teratogenisitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Accord skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

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

Mannlig fertilitet

TMZ kan ha gentoksiske effekter. Menn under behandling skal bruke effektive prevensjonsmidler og 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 forsøk

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 organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	infeksjon, herpes zoster, faryngitt ^a , oral candidiasis
Mindre vanlige:	opportunistiske infeksjoner (inkludert PCP), sepsis [†] , herpetisk meningoencefalitt [†] , CMV-infeksjon, CMV-reakivering, hepatitt B-virus [†] , herpes simplex, reaktivert infeksjon, sårinfeksjon, gastroenteritt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanlige:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekkier
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige:	allergiske reaksjoner
Mindre vanlige:	anafylaksi
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	cushingoid ^c
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	anoreksi
Vanlige:	hyperglykemi
Mindre vanlige:	hypokalemi, forhøyet alkaliske fosfatase
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	agitasjon, amnesi, depresjon, angst, forvirring, søvnløshet
Mindre vanlige:	adferdsforstyrrelse, emosjonell labilitet, hallusinasjon, apati
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hodepine
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, nevrologisk forstyrrelse, nevropati ^d , parestesi, søvnløshet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
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, øreverk ^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, alopeci
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urticaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhets, artralgi, ryggsmertes, 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 leverenzymers ^j , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	stråleskade ^k

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

- ^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 leverenzymer
- ^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 cytotoksiske 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 bivirkninger, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopenene bivirkninger, ble observert hos 14 % av pasientene som fikk TMZ.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Laboratorieresultater

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

Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig 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 tilsvarende som hos voksne. Sikkerhet av TMZ hos barn under 3 år har ikke blitt 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 (opptil 64 dager), hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargssuppresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. Ved 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). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O⁶ posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N⁷ posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyladduktet.

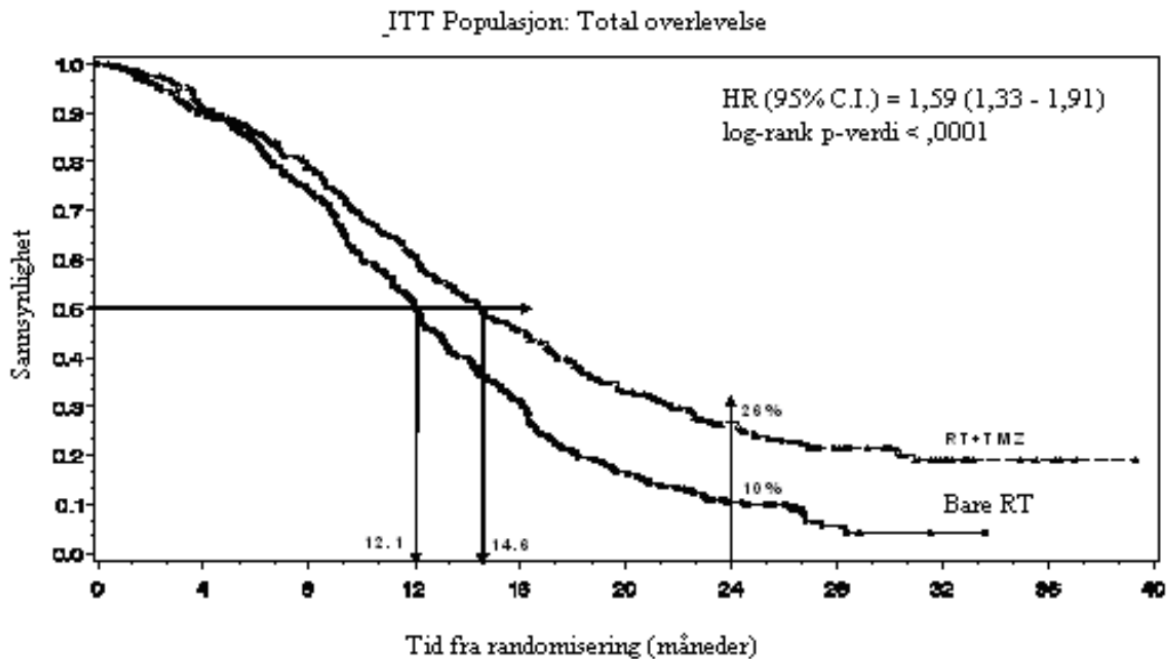
Klinisk effekt og sikkerhet

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 med TMZ (150 - 200 mg/m²) på dag 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.

Hazardratio (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 som monoterapi ved 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 tilsvarende i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke til stede 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, aktivt kontrollert studie med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunktet 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, aktivt 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 allmenntilstanden (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 utprøvers vurdering 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 tilsvarte resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt tilsvarende. 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 hovedsakelig 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 puriner og nukleinsyrer, og til metylhydrazin som antas å være den aktive alkylende forbindelsen. Cytotoksiteteten av MTIC skyldes antageligvis primært alkylering av DNA, hovedsakelig på O6 og N7 posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ for MTIC tilsvarende som for TMZ, 1,8 timer.

Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med maksimale konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittlig mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av ^{14}C -merket TMZ ble 0,8 % av ^{14}C gjenfunnet i feces 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 passerer raskt blod-hjerne-barrieren og er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-penetrering ble bekreftet hos én pasient; basert på AUC for TMZ var CSF-eksponeringen ca. 30 % av plasmakonsentrasjonen. Tilsvarende verdier er observert i dyreforsøk.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er ca. 1,8 timer. Utskillelsen 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. Plasmaclearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for TMZ viste at TMZ-clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon og tobakksforbruk. En separat farmakokinetisk studie viste at den

farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var 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 hos 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 benmargen, det lymforetikulære systemet, testikler og magetarmkanalen. 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 alkylende 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 innledende dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifert blod (HPBL) 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
Vann
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Indigokarmin (E 132)

Merking:

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

20 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Laktose, vannfri
Kolloidal vannfri silika
Natriumstivelseglykolat type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin
Vann
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)

Merking:

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

100 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Laktose, vannfri
Kolloidal vannfri silika
Natriumstivelseglykolat type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin
Vann
Titandioksid (E 171)
Rødt jernoksid (E 172)

Merking:

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

140 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Laktose, vannfri
Kolloidal vannfri silika
Natriumstivelseglykolat type A
Vinsyre
Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin
Vann
Titandioksid (E 171)
Indigokarmin (E 132)

Merking:

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

180 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Laktose, vannfri

Kolloidal vannfri silika

Natriumstivelseglykolat type A

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin

Vann

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Merking:

Skjellakk

Propylenglykol

Svart jernoksid (E 172)

Kaliumhydroksid

250 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Laktose, vannfri

Kolloidal vannfri silika

Natriumstivelseglykolat type A

Vinsyre

Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin

Vann

Titandioksid (E 171)

Merking:

Skjellakk

Propylenglykol

Svart jernoksid (E 172)

Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flaske

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalflasken.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Pose

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske

Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen og tørkemiddel, inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.

Kartongen inneholder én flaske.

Pose

Polyester- / aluminium- / polyetylen- (PET- / alu- / PE-) pose.

Hver pose inneholder 1 hard kapsel.

Pakkestørrelse på 5 eller 20 harde kapsler individuelt forseglet i poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg harde kapsler

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

20 mg harde kapsler

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

100 mg harde kapsler

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

EU/1/10/615/029

EU/1/10/615/030

140 mg harde kapsler

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

EU/1/10/615/031

EU/1/10/615/032

180 mg harde kapsler

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

EU/1/10/615/033

EU/1/10/615/034

250 mg harde kapsler

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

EU/1/10/615/035

EU/1/10/615/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010

Dato for siste fornyelse: 12. januar 2015

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 ansvarlig for Lot: release

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og evt. påfølgende oppdateringer publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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 legemiddelovervåking 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 milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE
KARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalflasken.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 harde kapsler
20 harde kapsler

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon..

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon..

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon..

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 180mg

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 DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Svelging kan være dødelig.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide 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**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler
temozolomid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hard kapsel

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Temozolomide Accord er og hva det brukes mot

Temozolomide Accord er en kreftmedisin.

Temozolomide Accord kapsler brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulster:

- voksne med en nylig diagnostisert glioblastoma multiforme. Temozolomide Accord brukes først sammen med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- barn over 3 år og voksne med ondartet gliom, glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temozolomid Accord brukes ved disse svulstene dersom de kommer tilbake eller blir verre etter standardbehandling.

2. Hva du må vite før du bruker Temozolomide Accord

Bruk ikke Temozolomide Accord

- 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 mot en annen kreftmedisin som heter dakarbazin. Tegn på allergisk reaksjon inkluderer følelsen av kløe, kortpustethet eller pipende pust, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg.
- dersom du har et redusert nivå av blodceller (myelosuppresjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for at blodet skal levre seg. Legen 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 Temozolomide Accord.

- siden du skal følges tett opp for en eventuell utvikling av en alvorlig form for lungebetennelse, kalt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Hvis du er en nydiagnostisert pasient (glioblastoma multiforme) kan det være du får Temozolomide Accord i 42 dager sammen med strålebehandling. I slike tilfeller vil legen din også forskrive en medisin som hjelper til med å forebygge denne formen for lungebetennelse (PCP).
- dersom du har hatt eller har hepatitt B infeksjon. Dette fordi Temozolomide Accord 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 andre behandlinger. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med temozolomid. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av temozolomid på blodcellene dine. Hvis du får feber eller symptomer på en infeksjon, skal du kontakte legen din umiddelbart.
- siden du kan ha en liten risiko for andre endringer i blodcellene, inkludert leukemi (blodkreft).
- dersom du er kvalm (uvel i magen) og/eller kaster opp, som er svært vanlige bivirkninger for Temozolomide Accord (se avsnitt 4), kan legen din forskrive et legemiddel (kvalmestillende) for å forebygge oppkast.
 - o Hvis du kaster opp ofte før eller under behandling, spør legen din om når det er best å ta temozolomid, inntil brekningene er under kontroll. Dersom du kaster opp etter å ha tatt dosen din, skal du ikke ta en ny dose samme dag.
- dersom du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din umiddelbart.
- hvis du er eldre enn 70 år kan du være mer utsatt for infeksjoner, blåmerker eller blødninger.
- hvis du har lever- eller nyreproblemer kan det hende at dosen med temozolomid 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 med pasienter over 3 år som har brukt Temozolomide Accord.

Andre legemidler og Temozolomide Accord

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, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi du ikke må behandles med Temozolomide Accord under graviditeten, hvis ikke legen din entydig har bestemt at du skal det.

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

Du bør stoppe amming når du får behandling med Temozolomide Accord.

Mannlig fertilitet

Temozolomide Accord 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

Temozolomid kan gjøre at du føler deg trøtt eller søvnnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

Temozolomide Accord inneholder laktose

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

Temozolomide Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Temozolomide Accord

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

Slik åpner du posen

Åpne posen ved å brette og rive langs brettelinjen med hakket i hjørnet av posen.

Temozolomid skal kun foreskrives av spesialister med erfaring fra behandling av hjernesvulster.

Dosering og varighet av behandlingen

Legen din vil tilpasse dosen av temozolomid for deg. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt), og om du har en svulst som har kommet tilbake og om du tidligere har gjennomgått kjemoterapi. Du kan også bli forskrevet andre medisiner (kvalmestillende) som du skal ta før og/eller etter at du tar temozolomid for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

Ta den foreskrevne dosen med Temozolomide Accord én gang daglig. Ta dosen på tom mage, for eksempel minst 1 time før du planlegger å spise frokost. Kapslene skal svelges hele sammen med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.

Hvis en kapsel skades, må ikke innholdet komme i kontakt med hud, øyne eller nese. Unngå innånding av pulveret. Dersom du ved et uhell får stoffet i øyne eller nese, skyll det berørte området med vann.

Hvis du tar Temozolomide Accord sammen med strålebehandling (nydiagnostiserte pasienter):

Under strålebehandlingen vil legen din starte med en dose av temozolomid på 75 mg/m², og den faktiske dosen vil dermed avhenge av din høyde og vekt. Du vil ta denne dosen hver dag i 42 dager (opptil 49 dager) i kombinasjon med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen, kan dosen med temozolomid 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 starter du monoterapifasen.

I løpet av monoterapifasen vil dosen og måten du tar Temozolomide Accord være annerledes. Legen din vil tilpasse den nøyaktige dosen for deg. Etter dette kan det være opptil 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager. Du vil ta din nye dose med Temozolomide Accord 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 temozolomid. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

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

Hvis du tar Temozolomide Accord alene (ikke samtidig med strålebehandling):

En behandlingssyklus med Temozolomide Accord varer i 28 dager. De første 5 dagene vil du ta temozolomid alene én gang daglig. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke. Deretter vil du være 23 dager uten temozolomid. Dette blir til sammen en behandlingssyklus på 28 dager.

Etter dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen få temozolomid én gang daglig de første 5 dagene, etterfulgt av 23 dager uten temozolomid. Før hver nye behandlingssyklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med temozolomid trenger å justeres.

Hvis du ikke er blitt behandlet med kjemoterapi før, skal du ta den første dosen med temozolomid på 200 mg/m² én gang daglig i de 5 første dagene ("dose-dager") etterfulgt av 23 dager uten temozolomid. Hvis du er blitt behandlet med kjemoterapi før, skal du ta den første dosen med temozolomid på 150 mg/m² én gang daglig i de 5 første dagene ("dose-dager") etterfulgt av 23 dager uten temozolomid.

Avhengig av resultatene av blodprøvene, vil legen din eventuelt justere dosen i neste behandlingssyklus. Før du begynner på en ny behandlingssyklus, må du forsikre deg om at du vet nøyaktig hvor mange kapsler av hver styrke du skal ta hver dag, og hvor mange dager du skal ta denne dosen.

Alle pasienter

Temozolomid finnes i flere styrker (angitt på ytteremballasjen i mg). Hver styrke har sin egen farge på toppen av kapselen. Avhengig av hvilken dose legen din foreskriver, må du kanskje ta flere kapsler på samme "dose-dag" i behandlingssyklusen din. Du må være sikker på at du fullt ut forstår og husker på:

- hvor mange kapsler du trenger å ta hver "dose-dag". Spør om legen din eller apoteket kan skrive det ned for deg (inkludert fargen).
- hvilke dager som er dine "dose-dager".
- å kontrollere dosen sammen med legen din hver gang du starter en ny syklus, særlig fordi den kan være forskjellig fra forrige syklus.
- hvis du tar medisinen hjemme og er forvirret eller usikker på hvordan du skal ta dosen din, må du ringe og be om instruksjoner før du starter behandlingssyklusen. Feil bruk av denne medisinen kan få alvorlige følger for helsen din.

Dersom du tar for mye av Temozolomide Accord

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

Dersom du har glemt å ta Temozolomide Accord

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 glemte 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.

Pasienter som får temozolomid sammen med strålebehandling, kan oppleve andre bivirkninger enn pasienter som tar temozolomid alene.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noe 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 temozolomid kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan gjøre at du lettere får blåmerker eller blødninger, anemi (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 dosen med temozolomid bli redusert eller behandlingen stoppes.

Andre rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor:

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

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

Vanlige bivirkninger (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, tørrhet eller smerter i øynene
- døvhet, 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
- forhøyet leverenzym
- vekttap, vektøkning
- stråleskade.

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

- hjernehinnebetennelse (herpetisk meningoencefalitt) inkludert tilfeller med dødelig utfall
- sårinfeksjon
- nye eller reaktiverede cytomegalovirusinfeksjoner
- reaktiverede 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 Temozolomide Accord

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 etiketten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Flaske

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalflasken.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Pose

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Informér apoteket hvis du oppdager at kapslene har forandret 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 Temozolomide Accord

- Virkestoff er temozolomid.
Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 5 mg temozolomid.
Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

- Andre innholdsstoffer er:

kapselinnhold:

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

kapselskall:

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), indigokarmin (E 132), vann.

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), vann.

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), vann.

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), indigokarmin (E 132), vann.

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), vann.

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler: gelatin, titandioksid (E 171), vann.

blekk:

skjellakk, propylenglykol, svart jernoksid (E 172) og kaliumhydroksid.

Hvordan Temozolomide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Temozolomide Accord 5 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en grønn topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "5" på hoveddelen i svart blekk.

Temozolomide Accord 20 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en gul topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "20" på hoveddelen i svart blekk.

Temozolomide Accord 100 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en lys rød topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "100" på hoveddelen i svart blekk.

Temozolomide Accord 140 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en blå topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "140" på hoveddelen i svart blekk.

Temozolomide Accord 180 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en rødbrun topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "180" på hoveddelen i svart blekk.

Temozolomide Accord 250 mg harde kapsler har en hvit hoveddel, en hvit topp, og er merket med "TMZ" på toppen og "250" på hoveddelen i svart blekk.

De harde kapslene er dispensert i brune glassflasker inneholdende 5 eller 20 kapsler. Hver eske inneholder 1 flaske.

De harde kapslene er utlevert i pose inneholder en kapsel. Hver eske inneholder 5 eller 20 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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