VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver harde kapsel inneholder 168 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en grønn topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "5".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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:

Utgått markedsføringstillatelse

– antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l
– antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
– common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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. 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 clearence 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 Hexal 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

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde 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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

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

Utgått markedsføringstillatelse

Basert på en analyse av 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 tretthet (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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross 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.

Utgått markedsføringstillatelse

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m^2 (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. 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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

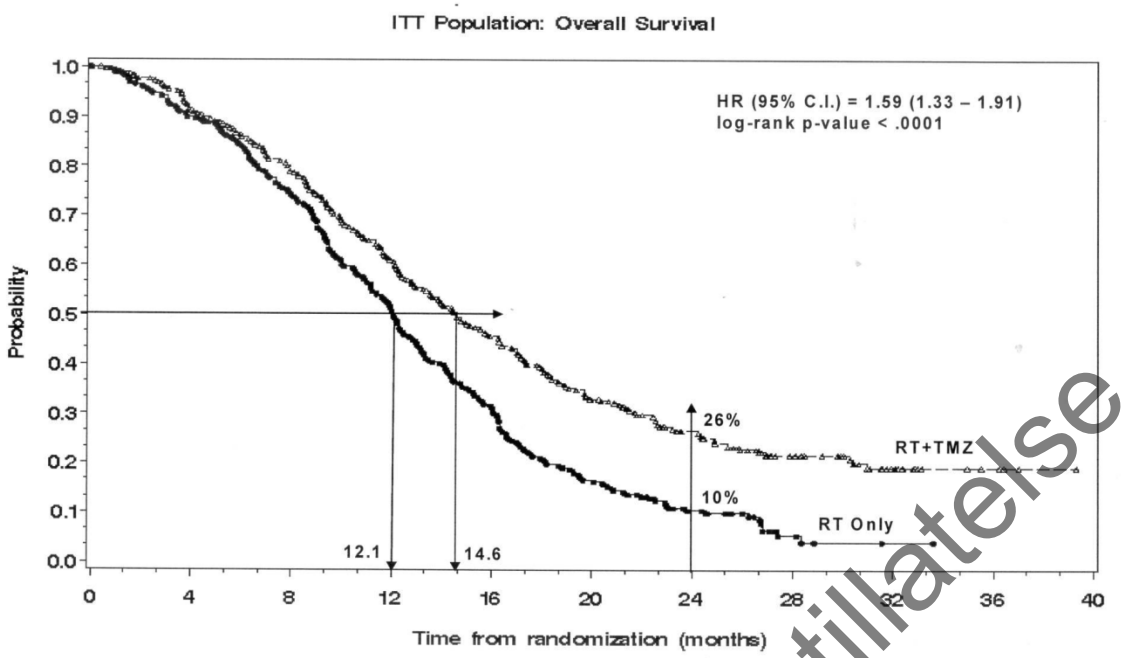
Klinisk effekt og sikkerhet

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som monoterapi ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale utprøves 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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 i gjennomsnitt 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 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-eksponeringen 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. Plasmaclearance, distribusjonsvolum og halveringstid er uavhengige av dose.

Spesielle populasjoner

Populasjonsbaserte farmakokinetiske 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 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 første dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
gult jernoksid (E 172)
indigokarmin (E 132)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Utgått markedsføringstillatelse

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

Utgått markedsføringstillatelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver harde kapsel inneholder 14,6 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en gul topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "20".

Hver kapsel er ca. 11,4 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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:

Utgått markedsføringstillatelse

- antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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 clearence 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 Hexal 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

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni*)* og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Utgått markedsføringstillatelse

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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

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

Basert på en av 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 tretthet (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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 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 lik 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.

Utgått, markedsføringstillatelse

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m^2 (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. 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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

Klinisk effekt og sikkerhet

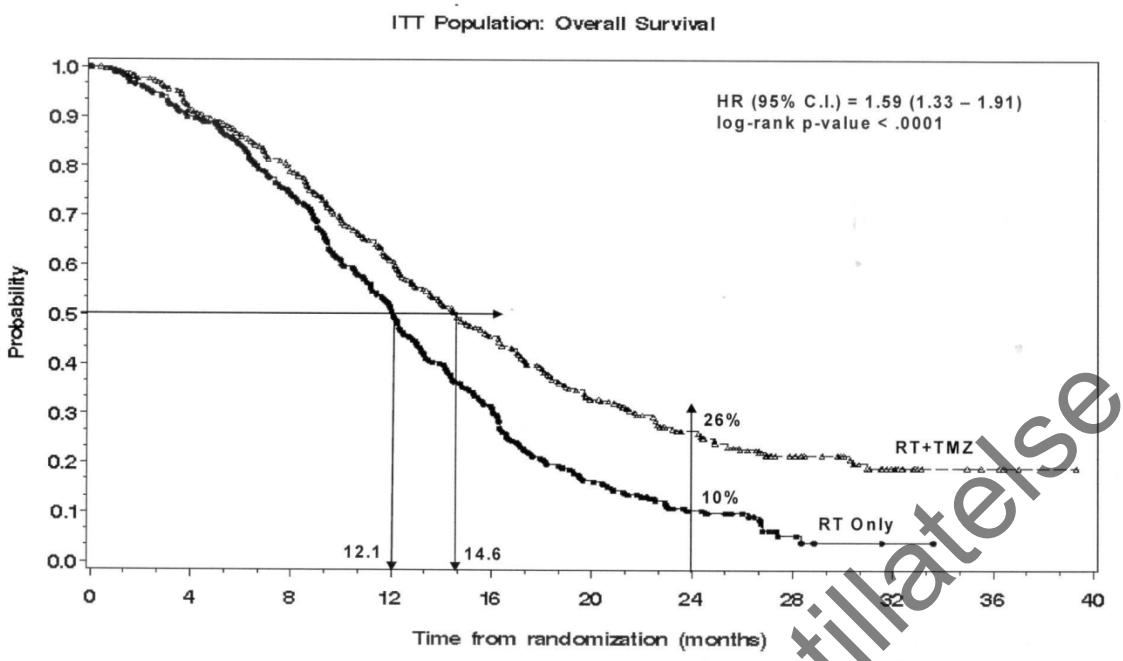
Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som monoterapi ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 i gjennomsnitt 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 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. 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 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 alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
gult jernoksid (E 172)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Utgått markedsføringstillatelse

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) dosepose.
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelse med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Utgått markedsføringstillatelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver harde kapsel inneholder 73 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en rosa topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "100".

Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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

- antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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 clearence 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 Hexal 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.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni*)* og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Utgått markedsføringstillatelse

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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i C_{max} er klinisk signifikant, skal Temozolomide Hexal 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 tretthet (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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 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.

Utgått markedsføringstillatelse

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m^2 (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. 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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

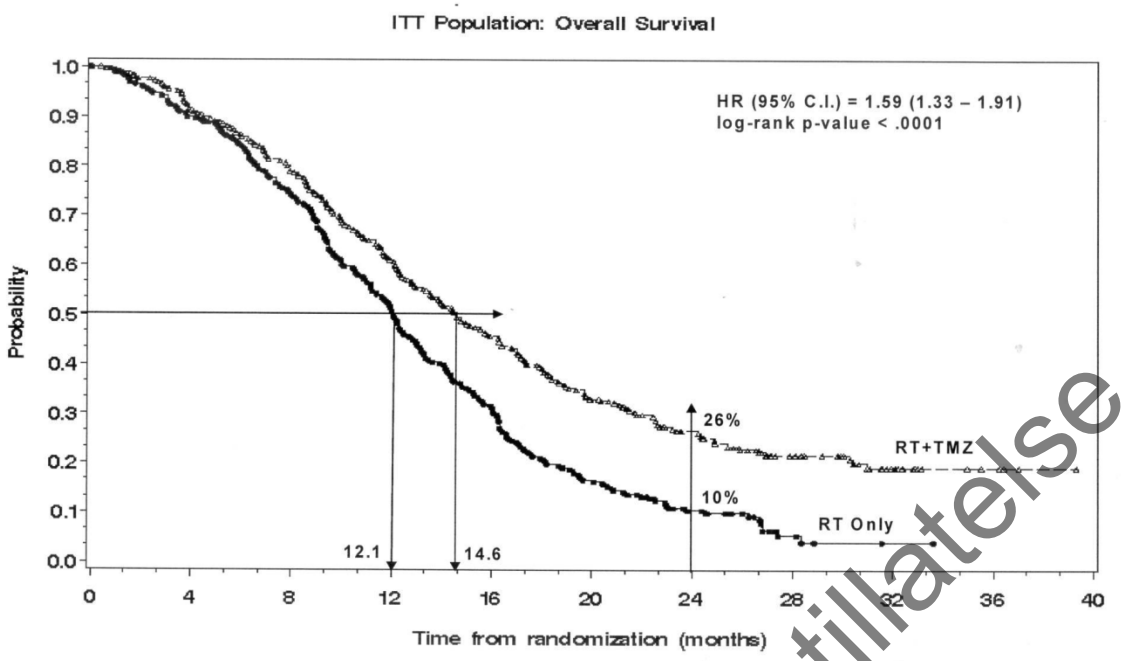
Klinisk effekt og sikkerhet

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som monoterapi ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 i gjennomsnitt 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 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-eksponeringen 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. 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 farmakokinetikkstudie 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 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 første dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
rødt jernoksid (E 172)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Utgått markedsføringstillatelse

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i ppolypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Utgått markedsføringstillatelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver harde kapsel inneholder 102,2 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en transparent blå topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”TMZ”. Hoveddelen er merket med ”140”.

Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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:

Utgått markedsføringstillatelse

– antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l 1
– antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
– common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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 clearence 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 Hexal 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

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni*)* og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde 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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

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

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 (tretthet) 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 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.

Utgått markedsføringstillatelse

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m^2 (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. 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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

Klinisk effekt og sikkerhet

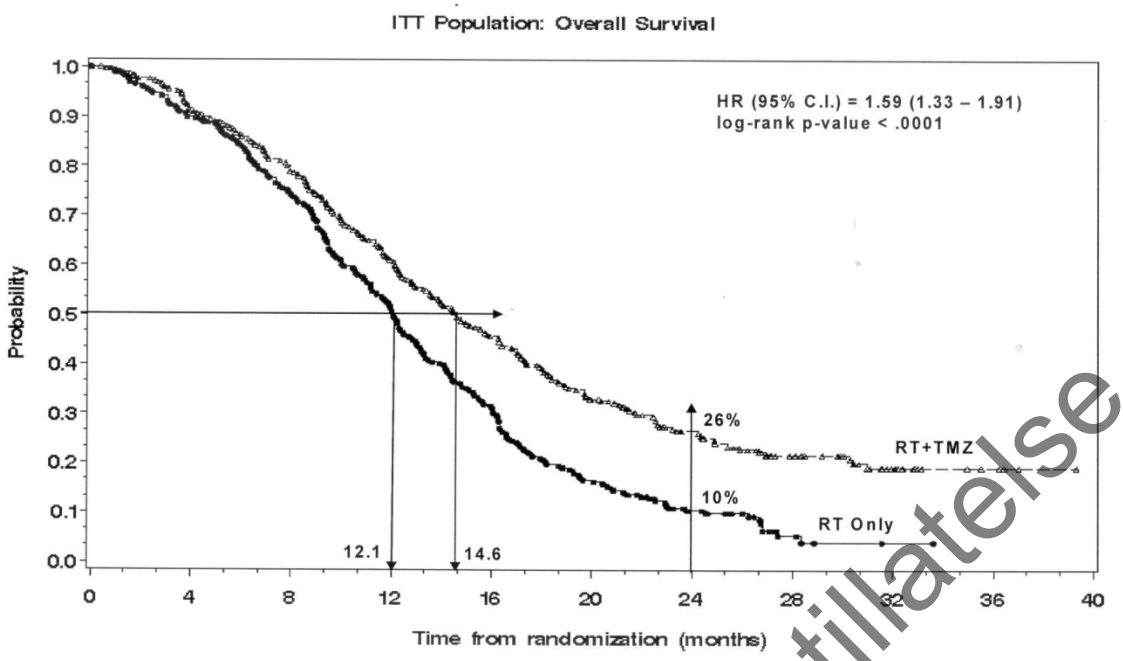
Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som monoterapi ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 i gjennomsnitt 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-eksponeringen 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. 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 eller 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 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 første dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
indigokarmin (E 132)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Utgått markedsføringstillatelse

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Utgått markedsføringstillatelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver harde kapsel inneholder 131,4 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en rød-brun topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”TMZ”. Hoveddelen er merket med ”180”.

Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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:

Utgått markedsføringstillatelse

– antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l /l
– antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
– common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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 clearence 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 Hexal 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

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni*)* og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Utgått markedsføringstillatelse

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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

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

Basert på enpopulasjonsfarmakokinetisk 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 tretthet (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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 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/m^2 (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

Utgått markedsføringstillatelse

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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

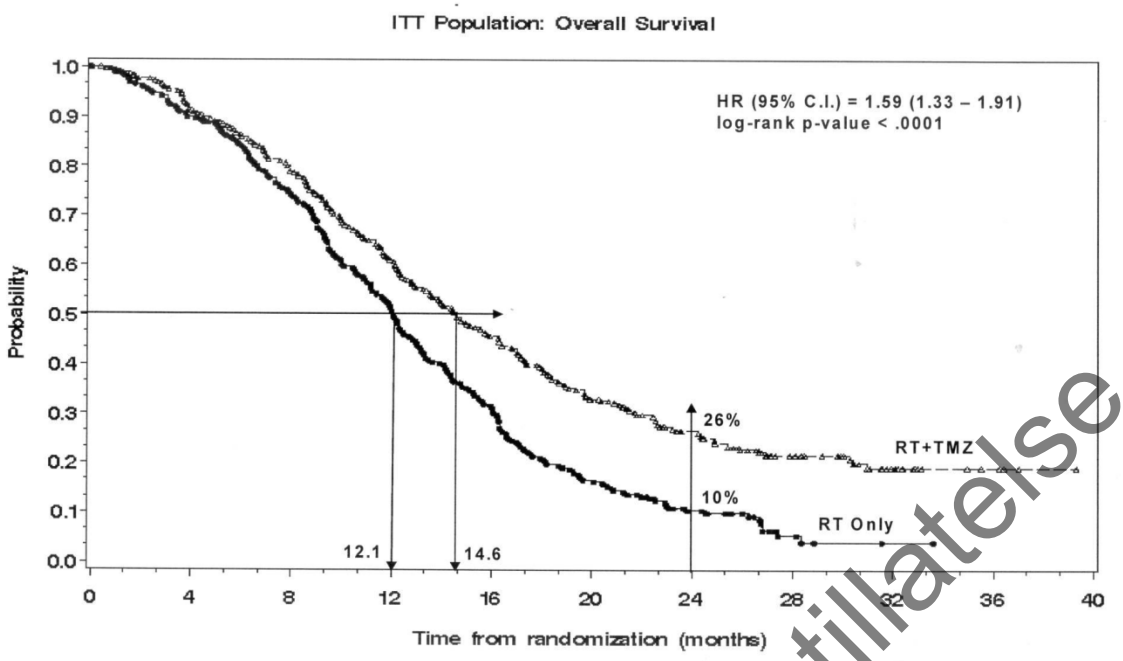
Klinisk effekt og sikkerhet

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som monoterapi ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestammegliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 (gjennomsnittig mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av ^{14}C-merket TMZ ble i gjennomsnitt 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 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-eksponeringen 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. 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 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 første dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
gult jernoksid (E 172)
rødt jernoksid (E 172)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Utgått markedsføringstillatelse

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Utgått markedsføringstillatelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hard kapsel (kapsel).

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en hvit topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "250".

Hver kapsel er ca. 21,4 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Temozolomide Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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/m^2 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:

Utgått markedsføringstillatelse

- antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l
- common toxicity criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet ≤ 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.

Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling

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

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortsette når følgende kriterier er oppfylt: antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 x 10^9/l; antall trombocytter ≥ 100 x 10^9/l; CTC ikke-hematologisk toksisitet ≤ grad 1 (unntatt for 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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall trombocytter er ≥ 100 x 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.

Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling

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 syklus 2-6 uten toksisitet

Tabell 3. Reduksjon eller avslutning av TMZ-dose under monoterapibehandling

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/m^2) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon

Utgått markedsføringstillatelse

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/m^2 én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingsfrie dager (totalt 28 dager). Hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m^2 én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager, hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Til 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 clearence 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 Hexal 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

Opportunistiske infeksjoner (for eksempel *Pneumocystis jirovecii* pneumoni*)* og reaktivering av infeksjoner (for eksempel HBV, CMV) er blitt observert under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

Utgått markedsføringstillatelse

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 sterioder.

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 over et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respirasjonssvikt med dødelig utgang er blitt rapportert hos pasienter som bruker TMZ, spesielt i kombinasjon med deksametason eller andre steroider.

HBV

Hepatitt grunnet reaktivering av hepatitt B-viruset (HBV), i noen tilfeller med døden til følge, er blitt rapportert. Eksperter på leverlidelser skal konsulteres før behandlingen startes hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert pasienter med aktiv sykdom). Under behandlingsregimet skal pasientene overvåkes og behandles på riktig måte.

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 behandlings-syklus 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 startdosen 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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 ≥ 1,5 x 10^9/l og antall blodplater ≥ 100 x 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 x 10^9/l og antall blodplater > 100 x 10^9/l. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til < 1,0 x 10^9/l eller dersom antall blodplater er < 50 x 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 gjøre en kvinne gravid 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 harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Utgått markedsføringstillatelse

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 reduserte C_{max} med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %.

Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i C_{max} er klinisk signifikant, skal Temozolomide Hexal 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temozolomide Hexal 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 tretthet (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.

Utgått markedsføringstillatelse

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid

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	
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, 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:	døvhet[f], vertigo, tinnitus, øreverk[g]
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid	
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, munntørrhet
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, 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, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerter, 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 leverenzymer[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 døvhet, bilateral døvhet, nevrosensorisk døvhet, unilateral døvhet
[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

Utgått markedsføringstillatelse

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 hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller grad 4 trombocytt avvik, inkludert trombocytopene hendelser, 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 avbrytelse av behandling med 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 x 10^9/l), 12 % hos kvinner mot 5 % hos menn, og trombocytopeni (< 20 x 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 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/m^2 (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

Utgått markedsføringstillatelse

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: L01AX03

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 O^6 posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N^7 posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

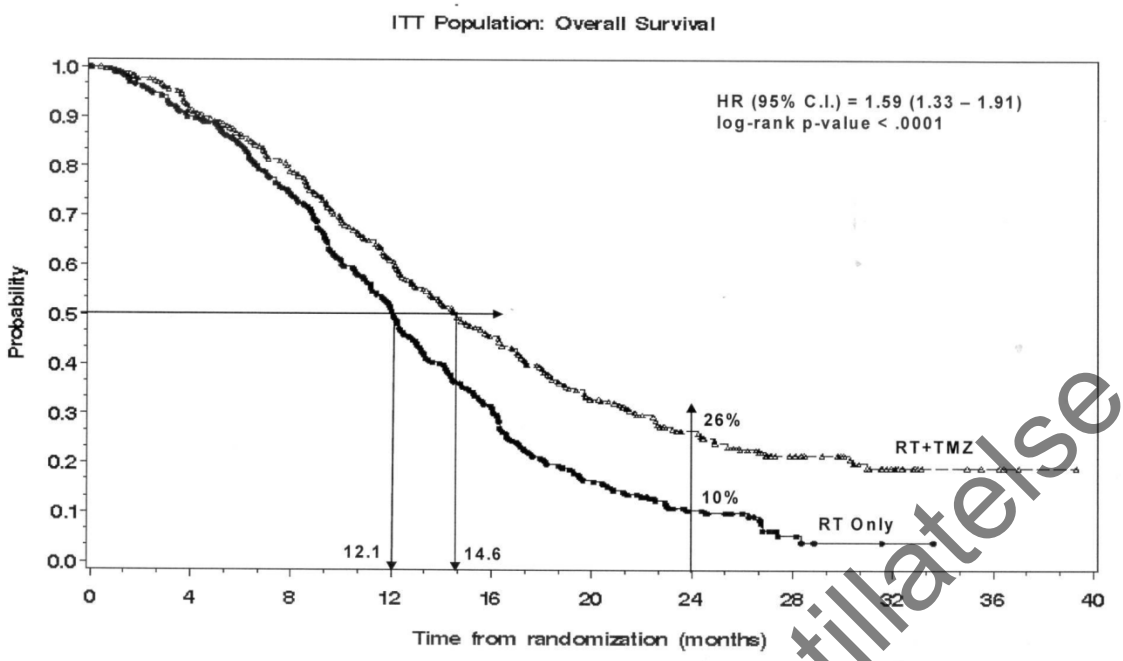
Klinisk effekt og sikkerhet

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/m^2) en 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/m^2) 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.

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 som ved behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT alene (figur 1).

Utgått markedsføringstillatelse



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 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 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 prokarbazin-gruppen (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 %.

Utgått markedsføringstillatelse

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.

Pediatrisk populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høygradig astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende 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 alkylerende forbindelsen. Cytotoksisiteten av MTIC skyldes antageligvis primært 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 ~ 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 i gjennomsnitt 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 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-eksponeringen 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. 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 eller 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.

Utgått markedsføringstillatelse

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m^2 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 benmarg, 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 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 første dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella-test og undersøkelse av kromosomavvik i lymfocytter fra humant perifer blod (HPBL) viste en positiv mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
laktose, vannfri
kolloidal vannfri silika
natriumstivelseglykolat type A
vinsyre
stearinsyre

Kapselskall:
gelatin
titandioksid (E 171)
vann

Merking:
skjellakk
svart jernoksid (E 172)
kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Utgått markedsføringstillatelse

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske
Type III brune glassflasker med barnesikret lukkeanordning i polypropylen inneholdende 5 eller 20 harde kapsler.
Flasken inneholder en pose med tørremiddel.
Kartongen inneholder en flaske.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske av type III med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel.)

Dosepose
Dosepose i polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).
Hver dosepose inneholder 1 hard kapsel.
Pakningsstørrelser med 5 eller 20 harde kapsler, forseglet enkeltvis 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, slimhinner og øyne dersom kapslene skades. Dersom Temozolomide Hexal 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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Utgått markedsføringstillatelse

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010
Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse

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

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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 milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler
20 harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/037

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/038

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/039

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/040

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/041

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – MED DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/042

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/037 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/038 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/039 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/040 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer info.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/041 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR FLERPAKNING MED 20 (4 PAKKER MED 5) HARDE KAPSLER – UTEN DEN BLÅ ESKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler
temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler. Komponent i en flerpakning. Skal ikke selges separat.

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/616/042 20 (4 pakker med 5) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Utgått markedsføringstillatelse

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 5 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 20 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 100 mg - kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 140 mg - kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 180 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 250 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 kapsler
20 kapsler

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før 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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG SOM INNEHOLDER DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler
Temozolomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 x 1 hard kapsel i dosepose
20 x 1 hard kapsel i dosepose

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

Cytotoksikum.
Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges, men må svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, slimhinner, i nese og øyne dersom kapslene skades.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Utgått markedsføringstillatelse

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Temozolomide Hexal 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 5 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 20 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 100 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 140 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 180 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temozolomide Hexal 250 mg kapsler
temozolomid

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 kapsel

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler

Temozolomide

Les nøye gjennom (hele) dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke 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 Hexal er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Temozolomide Hexal
3. Hvordan du bruker Temozolomide Hexal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Temozolomide Hexal
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Temozolomide Hexal er og hva det brukes mot

Temozolomide Hexal inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette legemidlet er et antitumor-middel.

Temozolomide Hexal brukes til behandling av spesifikke former for hjernesvulst:
- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temozolomide Hexal brukes først i kombinasjon med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn fra og med tre år, ungdom og voksne med maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytom. Temozolomide Hexal brukes mot disse svulstene ved tilbakefall eller forverring etter standardbehandling.

2. Hva du må vite før du bruker Temozolomide Hexal

Bruk ikke Temozolomide Hexal

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Utgått markedsføringstillatelse

- 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 (myelosupressjon), 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 Temozolomide Hexal

- 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 Temozolomide Hexal 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 noensinne har hatt, eller dersom det er mulig at du nå har en hepatitt B-infeksjon. Dette er fordi temozolomid kan gjøre hepatitt B aktivt igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være dødelig. Pasienter vil undersøkes nøye av legen for tegn på denne infeksjonen før behandlingen starter.
- dersom du har lave verdier av røde blodceller (anemi), hvite blodceller og blodplater eller blødningsforstyrrelser før behandlingsstart, eller hvis du utvikler dette under behandling. Legen din kan bestemme at dosen skal reduseres. I alvorlige tilfeller kan legen din bestemme at behandlingen skal utsettes, stoppes eller endres (se også "Bruk ikke Temozolomide Hexal). Du kan også ha behov for annen behandling. I visse tilfeller kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen med Temozolomide Hexal. Blodet ditt vil bli testet regelmessig under behandlingen for å overvåke bivirkningene av Temozolomide Hexal 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 Temozolomide Hexal (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger"), kan legen din forskrive en medisin (kvalmestillende) som forebygger oppkast.
  Hvis du kaster opp ofte før eller i løpet av behandlingen, spør legen din om hva som er det beste tidspunktet for å ta Temozolomide Hexal frem til du har fått dette under kontroll. Hvis du kaster opp etter at du har tatt dagens dose skal du ikke ta en ny dose samme dag.
- hvis du får feber eller symptomer på en infeksjon, kontakt legen din med en gang.
- 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 Temozolomide Hexal dosen din 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 med informasjon om pasienter som er eldre enn 3 år som har brukt Temozolomide Hexal.

Andre legemidler og Temozolomide Hexal

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

Graviditet, og amming og fertilitet

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

Utgått markedsføringstillatelse

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

Du bør stoppe amming under behandling med Temozolomide Hexal.

Mannlig fertilitet

Temozolomide Hexal kan medføre permanent infertilitet (ufruktbarhet). Menn skal bruke sikre prevensjonsmidler og må ikke gjøre en kvinne gravid i minst 3 måneder etter avsluttet behandling. Det anbefales å søke råd om kryokonservering (nedfrysing) av spermier før behandlingen starter.

Kjøring og bruk av maskiner

Temozolomide Hexal 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).

Temozolomide Hexal inneholder laktose og natrium

Temozolomide Hexal 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 legemiddelet.

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

3. Hvordan du bruker Temozolomide Hexal

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

Dosering og behandlingsvarighet

Legen din vil tilpasse dosen av Temozolomide Hexal 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 Temozolomide Hexal for å forebygge eller kontrollere kvalme og oppkast.

Voksne 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 Temozolomide Hexal (monoterapifase).

Under samtidig fase vil legen din begynne med en dose av Temozolomide Hexal på 75 mg/m^2 (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 Temozolomide Hexal dosen 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 Temozolomide Hexal på være annerledes. Legen din vil bestemme den eksakte dosen du skal ta. Det kan være opp til 6 behandlingsperioder (sykluser). Hver av dem varer i 28 dager. Du vil ta din nye dose med Temozolomide Hexal alene én gang daglig i

Utgått markedsføringstillatelse

de 5 første dagene ("dose-dager") av hver syklus. Den første dosen vil være på 150 mg/m^2. Deretter følger 23 dager dager uten Temozolomide Hexal. Dette gir til sammen en 28 dagers behandlingssyklus.

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

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

En behandlingssyklus med Temozolomide Hexal varer i 28 dager.

De første 5 dagene vil du ta Temozolomide Hexal 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 Temozolomide Hexal være 200 mg/m^2 én gang daglig de første 5 dagene. Dersom du tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, vil den første dosen med Temozolomide Hexal være 150 mg/m^2 én gang daglig de første 5 dagene.

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

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

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

Hvordan Temozolomide Hexal skal tas

Ta den foreskrevne dose med Temozolomide Hexal 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. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. 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
Temozolomide Hexal **5 mg** harde kapsler	Grønn
Temozolomide Hexal **20 mg** harde kapsler	Gul
Temozolomide Hexal **100 mg** harde kapsler	Rosa
Temozolomide Hexal **140 mg** harde kapsler	blå
Temozolomide Hexal **180 mg** harde kapsler	rød-brun

Utgått markedsføringstillatelse

Temozolomide Hexal **250 mg** 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 Temozolomide Hexal slik legen har fortalt deg. Det er viktig at du kontakter lege eller apotek hvis du er usikker. Feil bruk av denne medisinen kan få alvorlige helsekonsekvenser.

Dersom du tar for mye av Temozolomide Hexal

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

Dersom du har glemt å ta Temozolomide Hexal

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 glemt dose, hvis ikke legen har bestemt det.

Spør lege, eller 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 (opphovning som etter et insektsbitt, pipende pust eller andre pustevansker),
- ukontrollert blødning
- krampeanfall
- feber
- frysninger
- alvorlig hodepine som ikke går over.

Behandling med Temozolomide Hexal kan medføre en reduksjon av visse blodceller. Dette kan forårsake 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 Temozolomide Hexal dosen 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

Utgått markedsføringstillatelse

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- infeksjoner, infeksjoner i munnhulen, sårinfeksjon
- 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, ryggsmerter
- hyppig vannlating, vanskelig å holde på urinen
- feber, influensalignende symptomer, smerter, føle seg uvel, forkjølelse eller influensa
- væskeopphopning, hovne ben
- forhøyet leverenzym
- vekttap, vektøkning
- stråleskade

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- hjernehinnebetennelse (herpetisk meningoencefalitt) inkludert tilfeller med dødelig utfall
- 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

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.

Utgått markedsføringstillatelse

5. Hvordan du oppbevarer Temozolomide Hexal

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

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Dosepose
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Ta kontakt med apotek dersom du merker at kapslene endrer 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.

Utgått markedsføringstillatelse

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Temozolomide Hexal

- Virkestoff er temozolomid.

  Temozolomide Hexal 5 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

  Temozolomide Hexal 20 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

  Temozolomide Hexal 100 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

  Temozolomide Hexal 140 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

  Temozolomide Hexal 180 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

  Temozolomide Hexal 250 mg hard kapsel
  Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

- Andre innholdsstoffer er:

  Temozolomide Hexal 5 mg hard kapsel
  - *Kapselinnhold:* laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
  - *Kapselskall:* gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), indigocarmin (E 132), vann
  - *Merking:* skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Temozolomide Hexal 20 mg hard kapsel
- *Kapselinnhold:* laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
- *Kapselskall:* gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), vann
- *Merking:* skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Temozolomide Hexal 100 mg hard kapsel
- *Kapselinnhold:* laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
- *Kapselskall:* gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), vann
- *Merking:* skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Temozolomide Hexal 140 mg hard kapsel
- *Kapselinnhold:* laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
- *Kapselskall:* gelatin, titandioksid (E 171),indigocarmin (E 132), vann
- *Merking:* skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Temozolomide Hexal 180 mg hard kapsel
- *Kapselinnhold:* laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
- *Kapselskall:* gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), vann
- *Merking:* skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Temozolomide Hexal 250 mg hard kapsel
- Kapselinnhold: laktose, vannfri, kolloidal vannfri silika, natriumstivelseglykolat type A, vinsyre, stearinsyre
- Kapselskall: gelatin, titandioksid (E 171), vann
- Merking: skjellakk, svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid.

Hvordan Temozolomide Hexal ser ut og innholdet i pakningen

Flaske
Temozolomide Hexal er dispensert i brune glassflasker (Type III) med barnesikkert polypropylenlokk. Hver flaske inneholder enten 5 eller 20 harde kapsler. Flaskene inneholder en pose med tørremiddel. La posen med tørremiddelet forbli i beholderen. Posen må ikke svelges.

Flerpakning (flasker)
Flerpakning med 20 harde kapsler (4 pakker med 5 harde kapsler i en gul glassflaske (type 3-glass) med barnesikret lokk av polypropylen. Flaskene inneholder en pose med tørkemiddel. Oppbevar posen med tørkemiddel i flasken. Skal ikke svelges.)

Dosepose
Hver harde kapsel (kapselr) er pakket enkeltvis i en dosepose. Hver kartong inneholder 5 eller 20 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Temozolomide Hexal 5 mg harde kapsler
De harde kapslene har en hvit hoveddel, en **grønn topp**, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med ”TMZ”. Hoveddelen er merket med ”5”.
Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

Temozolomide Hexal 20 mg harde kapsler

Utgått markedsføringstillatelse

De harde kapslene har en hvit hoveddel, en **gul topp**, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "20".
Hver kapsel er ca. 11,4 mm lang.

Temozolomide Hexal 100 mg harde kapsler
De harde kapslene har en hvit hoveddel, en **rosa topp**, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "100".
Hver kapsel er ca. 15,8 mm lang.

Temozolomide Hexal 140 mg harde kapsler
De harde kapslene har en hvit hoveddel, en transparent **blå topp**, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "140".
Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

Temozolomide Hexal 180 mg harde kapsler
De harde kapslene har en hvit hoveddel, en **rød-brun** topp, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "180".
Hver kapsel er ca. 19,3 mm lang.

Temozolomide Hexal 250 mg harde kapsler
De harde kapslene har en hvit hoveddel, en **hvit topp**, og er merket med svart blekk. Toppen er merket med "TMZ". Hoveddelen er merket med "250".
Hver kapsel er ca. 21,4 mm lang.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

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

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

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

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

България
КЧТ Сандоз България
Бул."Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: '+359 2 970 47 47

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

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

Utgått markedsføringstillatelse

regaffairs.bg@sandoz.com

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

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

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

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

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

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

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

România

Utgått marknadsföringstillatelse

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

Ireland
Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

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

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

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

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

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

Slovenija
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Utgått markedsføringstillatelse

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

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