BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 168 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre grön halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”5 ”.

Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
b: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Laboratorieprover

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynd av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Mycket sällsynta (<10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

<u>Pediatrisk population</u>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling.

Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

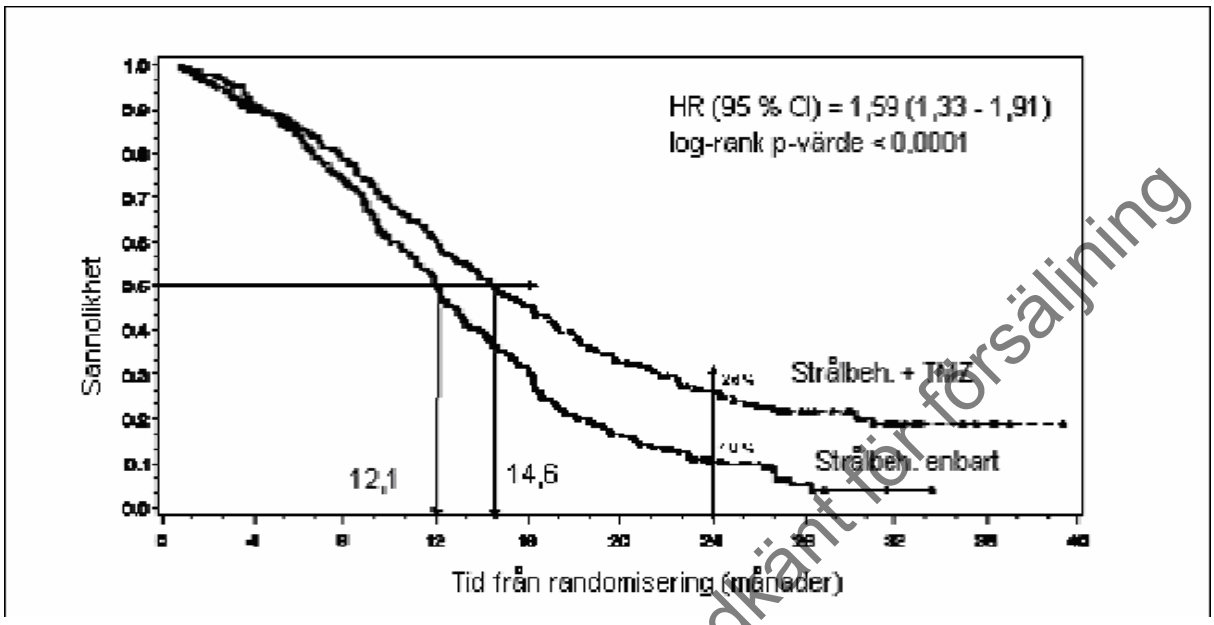

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhöljena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Indigokarmin (E 132)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar var och en i en förseglad dospåse.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026
EU/1/10/616/037

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 14,6 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre gul halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”20 ”.

Varje kapsel är cirka 11,4 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.w^ s2ayq2 <

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
b: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Laboratorieprover

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynden av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Mycket sällsynta (<10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

<u>Pediatrisk population</u>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

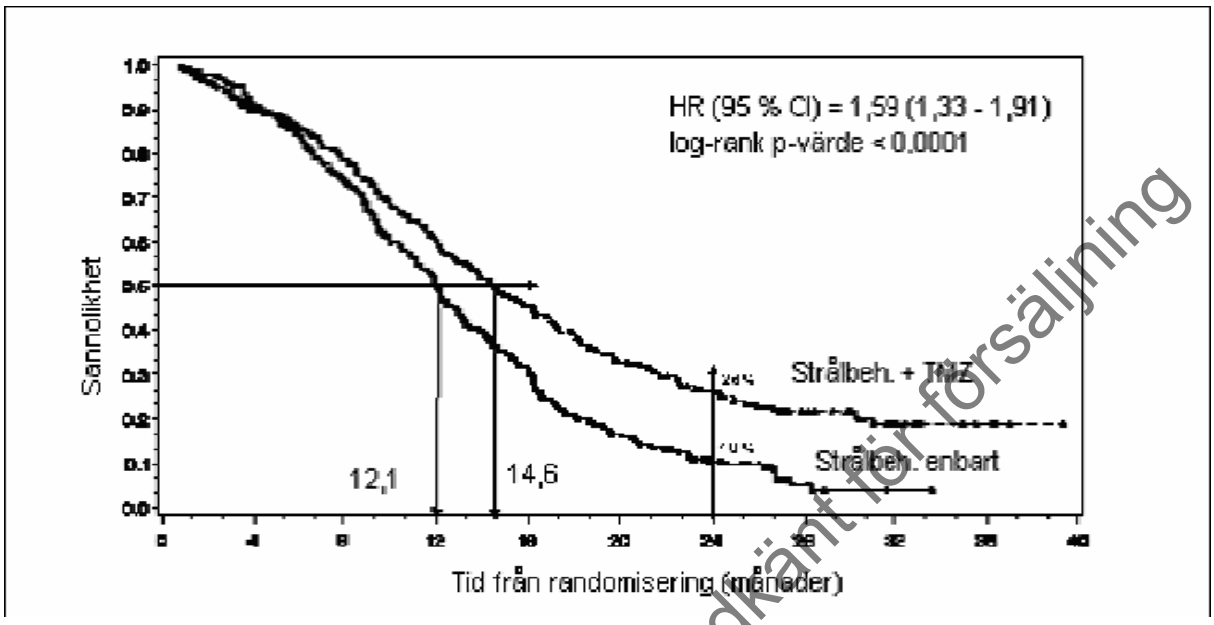

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhöljena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 73 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre ljusröd halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”100 ”.

Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
b: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Laboratorieprover

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynden av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar
Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

<u>Pediatrisk population</u>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling.

Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

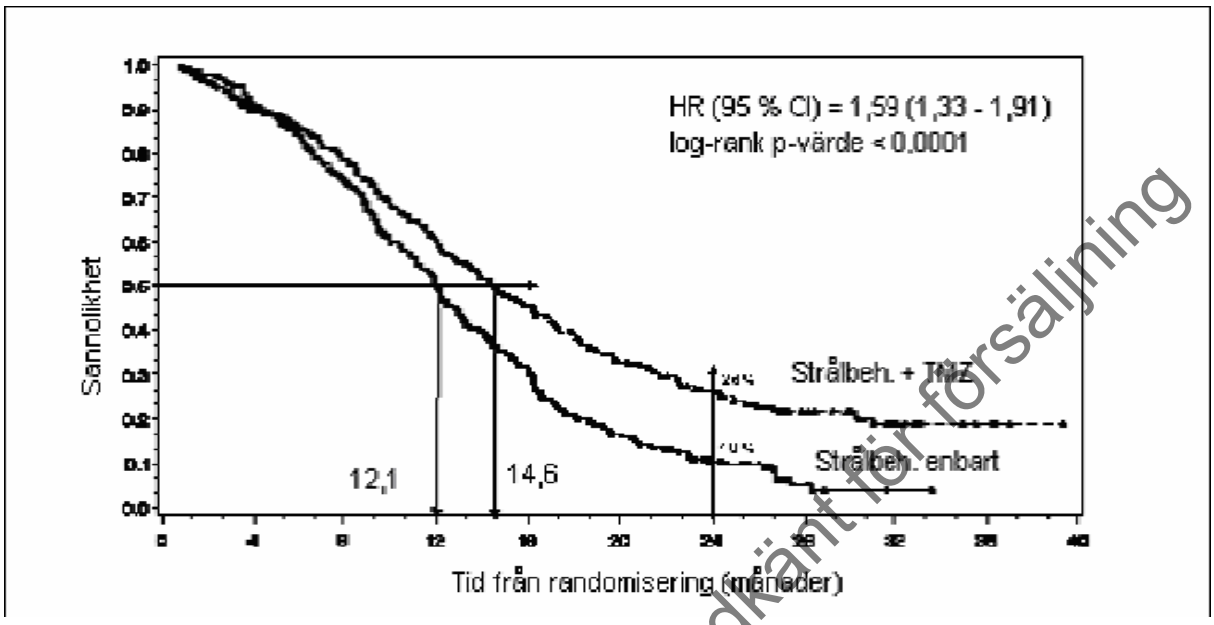

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhölfena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 102,2 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre genomskinlig blå halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”140 ”.

Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
b: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynden av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar
Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Mycket sällsynta (<10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

<u>Pediatrisk population</u>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

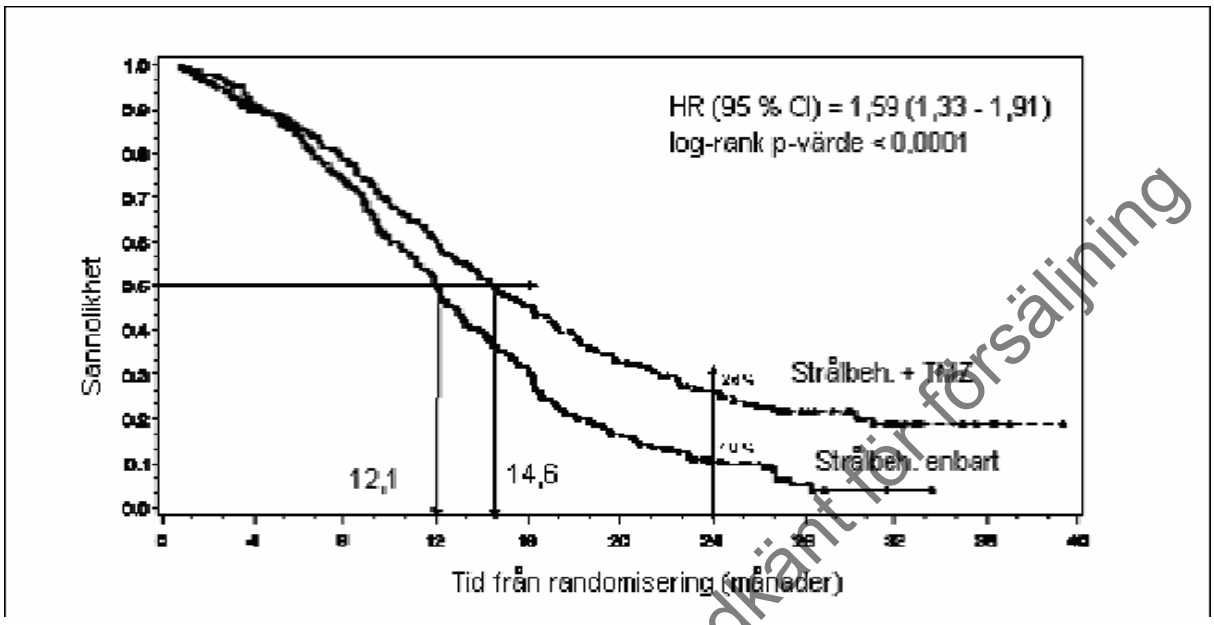

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhöljena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin (E 132)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 131,4 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre kastenjebrun halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”180 ”.

Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
b: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynden av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar
Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Mycket sällsynta (<10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

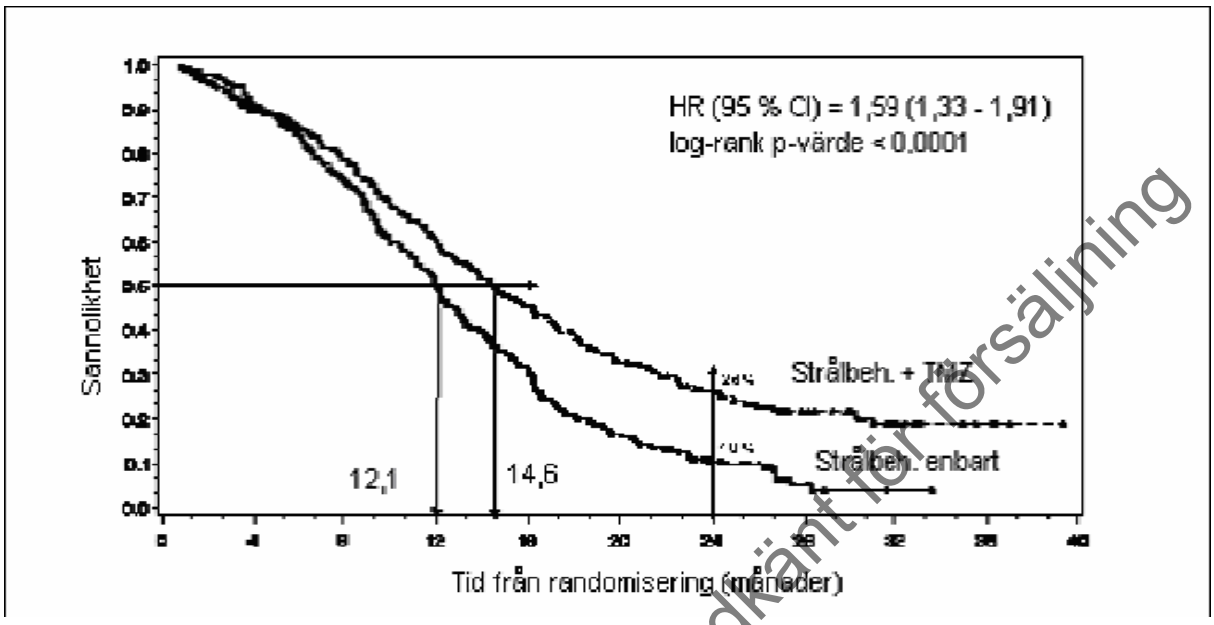

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad ("intent-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhölfena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar var och en i en förseglad dospåse.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid (temozolomidum).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 182,5 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

De hårda kapslarna har en inre vit halva och en yttre vit halva, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”250 ”.

Varje kapsel är cirka 21,4 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomide HEXAL är avsett för behandling av:
- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomide HEXAL ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomide HEXAL ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ges oralt i en dos på 75 mg/m^2 dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l
- antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska ett fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-doseringen vid samtidig strål- och TMZ-behandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ[a]	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	≥ 0,5 and < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Antal trombocyter	≥ 10 and < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l, antalet trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, CTC för icke-hematologisk toxicitet ≤ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om ickehematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antal neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10^9/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt tabell 2 och 3.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt tabell 3.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå TMZ-dos	TMZ-dos (mg/m^2/dag)	Kommentarer
- 1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå[a]	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10^9/l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10^9/l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4[b]

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2.
B: TMZ ska sättas ut om:
• Dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet.
• Samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ för barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomide HEXAL hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppträder efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* pneumoni) och reaktivering av infektioner (såsom HBV, CMV) har observerats under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *pneumocystis jirovecii pneumoni* (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till ≤ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), i vissa fall resulterande i död, har rapporterats. Experter inom leversjukdom ska konsulteras innan behandling inleds i patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive sådana med aktiv sjukdom). Under behandlingen ska patienter övervakas och hanteras på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.
Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan kräva antiemetisk behandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyttal ≥ 100 x 10^9/l. Ett fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter > 1,5 x 10^9/l och trombocyttalet > 100 x 10^9/l. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < 1,0 x 10^9/l eller om trombocyttalet är < 50 x 10^9/l under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosnivåerna är 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 eller 200 mg/m^2. Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m^2.

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonservering av spermier före behandling (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med föda resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att ändringen av C_{max} är av klinisk betydelse, ska Temozolomide HEXAL administreras utan föda.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansentron, H_2-receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var associerad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m^2 TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomide HEXAL ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnighet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga, och frekvensen av laboratoriefynden av grad 3-4 presenteras efter tabell 4.

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0-5 kräkningar på 24 timmar) och slutade antingen av sig själv eller var lätta att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående eller kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar
Biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter godkännandet av TMZ finns i tabell 4. Dessa biverkningar är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande:

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (≥1/10 000,<1/1 000); Mycket sällsynta (<10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Infektioner, herpes zoster, faryngit[a], oral candidiasis
Mindre vanliga:	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis[†], meningoencefalit orsakad av herpesvirus[†], cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus[†], herpes simplex, reaktivering av infektioner, sårinfektion, gastroenterit[b]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga:	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloid leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga:	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi[†], pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergisk reaktion
Mindre vanliga:	Anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Cushingoid[c]
Mindre vanliga:	Diabetes insipidus
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Mindre vanliga:	Hypokalemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP)
Psykiska störningar	
Vanliga:	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Kramper, hemipares, afasi/dyfasi, huvudvärk
Vanliga:	Ataxi, försämrad balans, försämrad kognition, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypoestesi, försämrat minne, neurologiska besvär, neuropati[d], parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga:	Status epilepticus, hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning, onormal koordination
Ögon	
Vanliga:	Hemianopsi, dimsyn, synrubbning[e], synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga:	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Dövhet[f], vertigo, tinnitus, öronvärk[g]
Mindre vanliga:	Nedsatt hörsel, hyperakusi, otitis media
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga:	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Pneumoni, dyspné, sinusit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga:	Andningssvikt[†], interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	Stomatit, buksmärta[h], dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga:	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Leversvikt[†], leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Utslag, alopeci
Vanliga:	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, erytrodermi, hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, urininkontinens
Mindre vanliga:	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet
Vanliga:	Feber, influensaliknande symtom, asteni, känsla av obehag, smärta, ödem, perifera ödem[i]
Mindre vanliga:	Försämrat tillstånd,stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjda levernezymer[j], viktminskning, viktökning
Mindre vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Strålningsskada[k]

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid

[a] Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit
[b] Inkluderar gastroenterit,viral gastroenterit
[c] Inkluderar cushingoid, Cushings syndrom
[d] Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati
[e] Inkluderar synnedsättning, ögonbevär
[f] Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet
[g] Inkluderar öronvärk, öronbesvär
[h] Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, bukbesvär
[i] Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad
[j] Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzymer
[k] Inkluderar strålskada, strålskada på huden
[†] Inkluderar fall med dödlig utgång

<u>*Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme*</u>

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3 eller grad 4 avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna.

Grad 3 eller grad 4 avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

<u>*Recidiverande eller progressiva maligna gliom*</u>

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni (antalet neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni (< 20 x 10^9/l), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning av data på 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 4 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 3 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av de kvinnliga försökspersonerna jämfört med 0 % av de manliga försökspersonerna under den första behandlingscykeln.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m^2 (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexi, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödjande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel. Övriga alkylerande medel, ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O^6-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N^7-positionen.

Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m^2) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m^2) dag 1 - 5 i varje 28-dagars cykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling.

Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade stål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienter (57 %) i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av de 277 patienter (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR=1,33 - 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1).

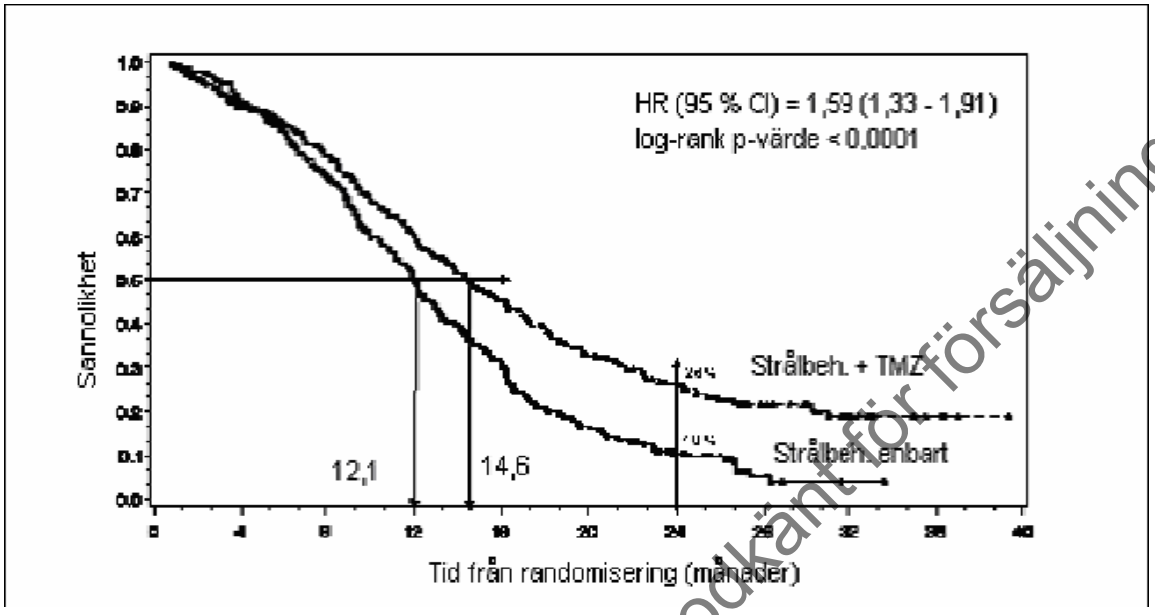

Bild 1 Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad (”intent-to-treat”-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i undergruppen av patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Underlaget för klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive och 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = < 0,01 till 0,03).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för ’intent-to-treat’-populationen (ITT) n=162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlika resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektivt svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O^6- och N^7-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC ~ 2,4 % respektive 23 %. In vivo var t1/2 för MTIC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket överensstämmer med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatriska patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m^2 per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklers toxicitetsstudier utfördes på råtta och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råtta och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råtta och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcellscancer observerades i 6-cykelstudien på råtta medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och ”Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)” kromosomavvikelsetest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapseln innehåller:
Vattenfri laktos
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat typ A
Vinsyra
Stearinsyra

Kapselhöljena innehåller:
Gelatin
Titandioxid (E 171)
Vatten

Märkning:
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Glasburk
Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk
Brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning innehållande 5 eller 20 hårda kapslar.
Burkarna innehåller en torkmedelspåse.
Kartongen innehåller en burk.

Multipack (burkar)
Multipack innehållande 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ III) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller en torkmedelspåse).

Dospåse
Polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE) påse.
Varje dospåse innehåller 1 hård kapsel.
Förpackningsstorlek om 5 eller 20 hårda kapslar, var och en i en förseglad dospåse.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud, slemhinnor eller ögon undvikas. Om Temozolomid HEXAL kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER GLASBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar
20 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/037

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/038

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/039

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/040

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/041

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 FÖRPACKNINGAR MED 5) HÅRDA KAPSLAR – MED BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/042

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/037 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/038 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/039 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/040 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/041 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG SOM INNEHÅLLER MULTIPACK MED 20 (4 förpackningar med 5) HÅRDA KAPSLAR – UTAN BLÅ ASK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 hårda kapslar. Ingår i ett multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/616/042 20 (4 förpackningar med 5) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 5 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 20 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 100 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 140 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 180 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 250 mg kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 kapslar
20 kapslar

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 kapsel i dospåse
20 x 1 kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 hård kapsel i dospåse
20 x 1 hård kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 hård kapsel i dospåse
20 x 1 hård kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 hård kapsel i dospåse
20 x 1 hård kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 hård kapsel i dospåse
20 x 1 hård kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG SOM INNEHÅLLER DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
temozolomid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

5 x 1 hård kapsel i dospåse
20 x 1 hård kapsel i dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt medel
Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna, utan svälj dem hela. Om en kapsel skadas undvik kontakt med hud, ögon och näsa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
temozolomidum
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 hård kapsel

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar

temozolomid (temozolomidum)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Temozolomide HEXAL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Temozolomide HEXAL
3. Hur du tar Temozolomide HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Temozolomide HEXAL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Temozolomide HEXAL är och vad det ändvänds för

Temozolomide HEXAL innehåller läkemedlet temozolomid. Detta läkemedel används för behandling av tumörer.

Temozolomide HEXAL används för behandling av patienter med särskilda former av hjärntumörer:

- hos vuxna med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme. Temozolomide HEXAL används först tillsammans med strålning (samtidig behandlingsfas) och därefter ensamt (behandlingens monoterapifas).
- hos barn äldre än 3 år och vuxna patienter med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom. Temozolomide HEXAL används vid dessa tumörer om de återkommer eller fortsätter att utvecklas efter standardbehandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder Temozolomide HEXAL

Ta inte Temozolomide HEXAL

- om du är allergisk mot temozolomid eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- om du har haft en allergisk reaktion mot dakarbazin (ett läkemedel mot cancer, ibland kallat DTIC). Tecken på allergisk reaktion omfattar känsla av klåda, andfåddhet eller väsande andning, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg.
- om vissa typer av blodkroppar minskar kraftigt (myelosuppression), såsom de vita blodkropparna eller trombocyterna. Dessa blodkroppar är viktiga när det gäller att bekämpa infektioner och för en fungerande blodkoagulation. Din läkare kommer därför att kontrollera ditt blod för att försäkra sig om att du har tillräckligt av dessa blodkroppar innan du påbörjar behandlingen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuktsköterska innan du tar Temozolomide HEXAL

- eftersom du ska följas noga avseende utveckling av en allvarlig form av lunginflammation som kallas *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Om du nyligen har fått din diagnos (glioblastoma multiforme) kan du få Temozolomide HEXAL i 42 dagar i kombination med strålning. I så fall kommer din läkare även att förskriva läkemedel för att hjälpa dig att förebygga denna typ av lunginflammation (PCP).
- om du någon gång har haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion. Detta eftersom temozolomid kan leda till att hepatit B blir aktivt igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att noga kontrolleras av sin läkare när det gäller tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.
- om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar och blodplättar, eller problem med blodkoagulationen innan behandlingen påbörjas, eller om du utvecklar dem under behandlingen. Din läkare kan besluta om att sänka dosen. I allvarliga fall kan läkaren besluta om att avbryta, avsluta eller ändra behandlingen (se även "Ta inte Temozolide HEXAL"). Du kan också behöva annan behandling. Ditt blod kommer även att testas regelbundet under behandlingen för att övervaka biverkningarna av Temozolomide HEXAL på blodkropparna.
- eftersom du kan ha en liten risk att få andra förändringar av blodkropparna, inklusive leukemi.
- om du blir illamående och/eller kräks vilket är mycket vanliga biverkningar av Temozolomide HEXAL (se avsnitt 4), kan din läkare skriva ut ett läkemedel (ett antiemetikum) för att förhindra kräkningar. Om du kräks ofta före eller under behandlingen, fråga din läkare när det är bäst att ta Temozolomide HEXAL till dess att kräkningarna är under kontroll. Om du kräks efter att du tagit din dos, ta inte en ändra dos samma dag.
- om du får feber eller symtom på en infektion ska du omedelbart kontakta din läkare.
- om du är över 70 år. Du kan vara mer infektionskänslig, lättare få blåmärken eller blödningar.
- om du har lever- eller njurbesvär. Din Temozolomide HEXAL-dos kan behöva justering.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn yngre än 3 år eftersom erfarenhet saknas. Det finns endast begränsad information hos patienter äldre än 3 år som har tagit Temozolomide HEXAL.

Andra läkemedel och Temozolomide HEXAL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte behandlas med Temozolomide HEXAL om du är gravid om inte din läkare klart sagt så.

Effektiva preventivmetoder måste användas av **kvinnliga patienter** som kan bli gravida under behandling med Temozolomide HEXAL och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Du ska avbryta amningen medan du får behandling med Temozolomide HEXAL.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Manlig fertilitet

Temozolomide HEXAL kan orsaka bestående infertilitet. Manliga patienter ska använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn under minst 3 månader efter avslutad behandling. Det rekommenderas att man rådfrågar om frysning av sperma innan behandlingen påbörjas.

Körförmåga och användning av maskiner

Temozolomide HEXAL kan göra att du känner dig trött eller sömnig. Om så är fallet, kör inte bil och använd inte maskiner eller cykel tills du vet hur du påverkas av detta läkemedel (se avsnitt 4).

Temozolomide HEXAL innehåller laktos och natrium

Temozolomide HEXAL innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Temozolomide HEXAL

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering och behandlingstid

Din läkare kommer att bestämma Temozolomide HEXAL-dosen. Den baseras på din kroppsstorlek (längd och vikt), om du har en återkommande tumör och tidigare har fått kemoterapi.

Du kan bli ordinerad att ta andra läkemedel (antiemetika) som ska tas före och/eller efter att du har tagit Temozolomide HEXAL för att förhindra eller kontrollera illamående och kräkningar.

Patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme:
Om du är en nydiagnostiserad patient kommer behandlingen att ske i två faser:
- behandling tillsammans med strålning (samtidig fas) först
- följt av behandling med enbart Temozolomide HEXAL (monoterapifas).

Under den samtidiga fasen kommer din läkare att starta med Temozolomide HEXAL i en dos på 75 mg/m^2 (vanlig dos). Du kommer att ta denna dos varje dag i 42 dagar (upp till 49 dagar) i kombination med strålbehandling. Temozolomide HEXAL-dosen kan skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under den samtidiga fasen.

När strålningsbehandlingen är avslutad kommer du att göra ett behandlingsuppehåll i 4 veckor. Det kommer att ge din kropp en möjlighet att återhämta sig.

Därefter kommer du att påbörja monoterapifasen.

Under monoterapifasen kommer dosen och det sätt på vilket du tar Temozolomide HEXAL att vara annorlunda. Din läkare kommer att räkna ut exakt vilken dos du ska ha. Du kan få upp till 6 behandlingsperioder (cykler). Var och en av dessa varar i 28 dagar. Du kommer att ta enbart den nya Temozolomide HEXAL-dosen en gång om dagen de första 5 dagarna (”doseringsdagarna”) i varje cykel. Den första dosen kommer att vara 150 mg/m^2.Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temozolomide HEXAL. Sammanlagt blir det en 28 dagars behandlingscykel.

Efter dag 28 börjar nästa cykel. Du kommer åter igen att ta Temozolomide HEXAL en gång om dagen i 5 dagar följt av 23 dagar utan Temozolomide HEXAL. Temozolomide HEXAL-dosen kan

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

justeras, skjutas upp eller avbrytas beroende på dina blodvärden och på hur du tål läkemedlet under varje behandlingscykel.

Patienter med tumörer som har kommit tillbaka eller förvärrats (malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom) som får enbart Temozolomide HEXAL:

En behandlingscykel med Temozolomide HEXAL varar 28 dagar.

Du kommer att ta enbart Temozolomide HEXAL en gång dagligen de första 5 dagarna. Den dagliga dosen beror på om du tidigare har fått kemoterapi eller inte.

Om du inte tidigare har behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temozolomide HEXAL vara 200 mg/m^2 en gång dagligen de första 5 dagarna. Om du tidigare behandlats med kemoterapi kommer den första dosen Temozolomide HEXAL vara 150 mg/m^2 en gång dagligen de första 5 dagarna. Därefter kommer du att ha 23 dagar utan Temozolomide HEXAL. Sammanlagt blir det en behandlingscykel på 28 dagar.

Efter dag 28 börjar nästa behandlingscykel. Du kommer åter att ta Temozolomide HEXAL en gång dagligen i 5 dagar, följt av 23 dagar utan Temozolomide HEXAL.

Före varje ny behandlingscykel kommer ditt blod att testas för att se om temozolomidedosen måste justeras. Beroende på resultatet av dina blodprover kan din läkare justera doseringen till nästa cykel.

Hur du tar Temozolomide HEXAL

Ta den ordinerade dosen av Temozolomide HEXAL en gång per dag, helst vid samma tidpunkt varje dag.

Ta kapslarna på fastande mage; till exempel minst en timme innan du tänker äta frukost. Svälj kapseln/kapslarna hela tillsammans med ett glas vatten. Öppna, krossa eller tugga inte kapslarna. Om en kapsel är trasig, undvik att pulvret kommer i kontakt med huden, ögonen eller näsan. Om du av misstag får något i dina ögon eller näsa, skölj med vatten.

Beroende på vilken dos som du har fått ordinerad kan du behöva ta flera kapslar samtidigt, eventuellt i olika styrkor (den aktiva substansen räknat i mg). Färgen på locket till kapseln är olika för de olika styrkorna (se tabellen nedanför).

Styrka	Färgen på kapselns yttre halva
Temozolomide HEXAL **5 mg** hårda kapslar	grön
Temozolomide HEXAL **20 mg** hårda kapslar	gul
Temozolomide HEXAL **100 mg** hårda kapslar	rosa
Temozolomide HEXAL **140 mg** hårda kapslar	blå
Temozolomide HEXAL **180 mg** hårda kapslar	kastenjebrun
Temozolomide HEXAL **250 mg** hårda kapslar	vit

Se till att du förstår exakt och kommer ihåg följande:
- hur många kapslar du behöver ta varje doseringsdag. Be din läkare eller apotekspersonalen skriva ner det (inklusive färgen).
- vilka dagar som är dina doseringsdagar.

Se till att gå igenom doseringen med din läkare varje gång du startar en ny behandlingsperiod, eftersom den kan skilja sig från förra perioden.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ta alltid Temozolomide HEXAL enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Felaktigheter i hur du tar din medicin kan få allvarliga konsekvenser för din hälsa.

Om du har tagit för stor mängd av Temozolomide HEXAL

Om du av misstag råkar ta fler Temozolomide HEXAL-kapslar än du var ordinerad att göra, kontakta omedelbart din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att ta Temozolomide HEXAL

Ta den glömda dosen så snart som möjligt under samma dag. Om det redan gått ett dygn, kontakta din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, om inte din läkare sagt åt dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta **omedelbart** din läkare om du får något av följande:
- en svår allergisk (överkänslighets-) reaktion (nässelutslag, väsande andning eller andra andningssvårigheter)
- okontrollerad blödning
- anfall (kramper)
- feber
- frossa
- svår huvudvärk som inte ger med sig

Behandling med Temozolomide HEXAL kan medföra en minskning av vissa sorters blodkroppar. Detta kan innebära att du lättare får blåmärken eller blödningar, anemi (en brist på röda blodkroppar), feber och minskad motståndskraft mot infektioner. Det minskade antalet blodkroppar är vanligtvis övergående. I vissa fall kan det bli mer långvarigt och leda till en mycket svår form av anemi (aplastisk anemi). Din läkare kommer att mäta dina blodvärden regelbundet för att kunna upptäcka eventuella förändringar och avgöra om någon speciell behandling krävs. I vissa fall kan din dos Temozolomide HEXAL minskas eller behandlingen avslutas.

Övriga biverkningar som har rapporteras finns angivna i listan nedan:

Mycket vanliga, (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- aptitlöshet, talsvårigheter, huvudvärk
- kräkningar, illamående, diarré, förstoppning
- utslag, håravfall
- trötthet

Vanliga, (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare):
- infektioner, infektioner i munhålan, sårinfektioner
- minskat antal blodkroppar (neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni)
- allergiska reaktioner
- förhöjt blodsocker
- försämrat minne, depression, ångest, förvirring, oförmåga att somna eller sova vidare
- försämrad koordination och balans
- koncentrationssvårigheter, förändringar i sinnestillstånd eller uppmärksamhet, glömska

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- yrsel, försämrad känsel, stickningar, skakningar, smakförändringar
- partiell synförlust, onormal syn, dubbelseende, torra eller smärtande ögon
- dövhet, öronringningar, öronvärk
- blodproppar i lungor eller ben, högt blodtryck
- lunginflammation, andnöd, bronkit, hosta, bihåleinflammation
- mag-eller buksmärtor, orolig mage/halsbränna, sväljsvårigheter
- torr hud, klåda
- muskelskador, muskelsvaghet, muskelvärk och smärta
- ledsmärta, ryggvärk
- täta urinträngningar, svårigheter att hålla tätt
- feber, influensaliknande symtom, värk, sjukdomskänsla, förkylning eller influensa
- vätskeretention, bensvullnad
- förhöjda nivåer av leverenzymer
- viktnedgång, viktuppgång
- strålskada

Mindre vanliga, (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

- infektioner i hjärnan (meningoencefalit orsakad av herpesvirus) som kan ha dödlig utgång
- nya eller reaktiverade (återkommande) infektioner med cytomegalovirus
- reaktiverade hepatit B-virusinfektioner
- sekundär cancer inklusive leukemi
- minskat antal blodkroppar (pancytopeni, anemi, leukopeni)
- röda prickar under huden
- diabetes insipidus (symtom innefattar ökad urinmängd och törst), låga kaliumnivåer i blodet
- humörsvängningar, hallucinationer
- partiell förlamning, förändringar av luktsinnet
- försämrad hörsel, infektioner i mellanörat
- hjärtklappning (man kan känna hjärtslagen), värmevallningar
- uppblåst mage, svårigheter att kontrollera tarmrörelserna, hemorrojder, muntorrhet
- leverinflammation och leverskada (innefattar leversvikt med dödlig utgång), kolestas, förhöjd nivå av bilirubin
- blåsor på kroppen eller i munhålan, fjällande hud, hudreaktioner, smärtsam hudrodnad, allvarliga utslag med hudsvullnad (inklusive på handflator och fotsulor)
- ökad känslighet för solljus, urtikaria (nässelfeber), ökad svettning, förändrad hudfärg
- svårigheter att urinera
- vaginala blödningar, irritation i slidan, uteblivna eller kraftiga menstruationer, smärta i brösten, sexuell impotens
- skakningar, ansiktssvullnad, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

5. Hur Temozolomide HEXAL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Intag av misstag kan vara dödligt för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat./EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Glasburk

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Dospåse
Förvaras vid högst 25 °C

Berätta för apotekspersonalen om du märker någon förändring i kapslarnas utseende.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 5 mg temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 20 mg temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 100 mg temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 140 mg temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 180 mg temozolomid.

  Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
  Varje hård kapsel innehåller 250 mg temozolomid.

- Övriga innehållsämnen

  Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
  - *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
  - *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), indigokarmin (E 132), vatten.
  - *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

  Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
  - *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
  - *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), vatten.
  - *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

  Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
  - *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
  - *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172), vatten.
  - *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
- *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
- *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), indigokarmin (E 132), vatten.
- *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
- *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
- *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172), vatten.
- *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
- *Innehåll i kapseln*: vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat typ A, vinsyra, stearinsyra.
- *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E 171), vatten.
- *Bläck till tryck:* shellak, svart järnoxid (E 172) och kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Glasburk
De hårda kapslarna tillhandahålls i bruna glasburkar (typ III glas) med barnskyddande polypropenförslutning. Varje burk innehåller antingen 5 eller 20 kapslar.
Burkarna innehåller även en torkmedelspåse. Låt torkmedelspåsen vara kvar i burken. Svälj den inte.

Multipack (burkar)
Multipack som innehåller 20 hårda kapslar (4 förpackningar med 5 hårda kapslar i en brun glasburk (typ 3 glas) med barnskyddande polypropenförslutning. Burkarna innehåller även en torkmedelspåse. Låt torkmedelspåsen vara kvar i burken. Svälj den inte.)

Dospåse
Varje hård kapsel (kapslar) är enskilt packad i en portionspåse. Varje kartong innehåller 5 eller 20 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Temozolomide HEXAL 5 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre grön halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”5 ”.
Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

Temozolomide HEXAL 20 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre gul halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”20 ”.
Varje kapsel är cirka 11,4 mm lång.

Temozolomide HEXAL 100 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre ljusröd halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”100 ”.
Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

Temozolomide HEXAL 140 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre genomskinlig blå halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”140 ”.
Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Temozolomide HEXAL 180 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre kastenjebrun halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”180 ”.
Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

Temozolomide HEXAL 250 mg hårda kapslar
De hårda kapslarna har en inre vit halva och en **yttre vit halva**, och är märkta med svart bläck. Den yttre halvan är märkt ”TMZ”. Den inre halvan är märkt med ”250 ”.
Varje kapsel är cirka 21,4 mm lång.

Innehavare av godkännande för försäljning
HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
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

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

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

Ireland
Rowex Ltd
Newtown

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
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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Övriga inforamtionskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning