

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki  
Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki  
Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki  
Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki  
Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki  
Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 5 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 87 mg af mjólkursykri.

Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 20 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 72 mg af mjólkursykri og sunset yellow FCF (E110).

Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 100 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 84 mg af mjólkursykri.

Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 140 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 117 mg af mjólkursykri.

Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 180 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af mjólkursykri.

Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 250 mg temózólómíð.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hvert hart hylki inniheldur 209 mg af mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki

#### Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur grænum röndum á lokinu og grænni áletrun „T 5 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 16 mm að lengd.

#### Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur appelsínugulum röndum á lokinu og appelsínugulri áletrun „T 20 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 18 mm að lengd.

#### Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur bleikum röndum á lokinu og bleikri áletrun „T 100 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 19,5 mm að lengd.

#### Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur bláum röndum á lokinu og blárrí áletrun „T 140 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

#### Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur rauðum röndum á lokinu og rauðri áletrun „T 180 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

#### Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki

Hörðu hylkin eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur svörtum röndum á lokinu og svartri áletrun „T 250 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Temozolomide Teva er ætlað til meðferðar á:

- fullorðnum sjúklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) samhliða geislameðferð og síðan sem einlyfjameðferð
- börnum þriggja ára og eldri, unglingum og fullorðnum sjúklingum með endurmein eða versnun illkynja tróðæxlis (glioma) eins og margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) í heila eftir hefðbundna meðferð.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Temozolomide Teva skal eingöngu ávísað af sérfræðingum með reynslu af meðferð krabbameinsæxla í heila.

Gefa má uppsölustillandi lyf (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

#### Fullorðnir með nýgreint margfrumna taugakímsæxli

Temozolomide Teva er gefið ásamt staðbundinni geislameðferð (samhliða fasi) og síðan í allt að 6 meðferðarlotum þar sem temozólómíð (TMZ) er gefið eitt og sér (einlyfjameðferð).

### Samhliða fasi

TMZ er gefið til inntöku í skammtinum 75 mg/m<sup>2</sup> á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). Ekki er mælt með að skammtar séu minnkaðir, en tekin er ákvörðun vikulega um frest eða stöðvun á gjöf TMZ í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif, blóðfræðileg jafnt sem önnur.

Halda má áfram með TMZ skammtinn allt 42 daga samhliða tímabilið (í allt að 49 daga) ef öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt:

- heildarfjöldi daufkyrninga (neutrophils) (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$
- almenn viðmiðun eituráhrifa sem eru ekki blóðfræðileg  $\leq 1$ . stig (CTC) (nema fyrir hárlós, ógleði og uppköst).

Meðan á meðferð stendur á að gera heildarblóðkornatalningu vikulega. Gjöf TMZ á að rjúfa tímabundið eða stöðva varanlega í samhliða fasanum í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga eins og fram kemur í Töflu 1.

Eituráhrif	TMZ hlé <sup>a</sup>	TMZ stöðvun
Heildarfjöldi daufkyrninga	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflagnafjöldi	$\geq 10$ og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Almenn viðmiðun eituráhrifa önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlós, ógleði, uppköst)	2. stig CTC	3. eða 4. stig CTC

a: Meðferð með samhliða gjöf TMZ má halda áfram þegar öllum eftirfarandi skilyrðum er fullnægt: heildarfjöldi daufkyrninga  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; eituráhrif önnur en blóðfræðileg  $\leq 1$ . stig skv. CTC (nema fyrir hárlós, ógleði, uppköst)

### Einlyfjafasi

Fjórum vikum eftir að TMZ + geislameðferð samhliða fasa er lokið er TMZ gefið í allt að 6 meðferðarlotum. Skammtur í 1. meðferðarlotu (einlyfjameðferð) er 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag í 5 daga og síðan 23 dagar án meðferðar. Við upphaf 2. meðferðarlotu er skammtur aukinn í 200 mg/m<sup>2</sup> ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru  $\leq 2$ . stigs (nema fyrir hárlós, ógleði og uppköst), heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og blóðflagnafjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hafi skammtur ekki verið aukinn í 2. meðferðarlotu, á ekki að auka skammt í síðari meðferðarlotum. Þegar búið er að auka skammt, helst hann áfram 200 mg/m<sup>2</sup> á dag fyrstu 5 daga þeirra meðferðarlota sem á eftir koma, nema ef eituráhrif koma fram. Beita á skammtaminnkunum og –stöðvunum í einlyfjameðferðarfasa í samræmi við Töflur 2 og 3.

Meðan á meðferð stendur á að mæla heildarblóðkornafjölda á 22. degi (21 degi eftir fyrsta skammt TMZ). Minnka skal skammtinn eða stöðva gjöf í samræmi við Töflu 3.

Skammtagildi	Skammtur TMZ (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Athugasemdir
-1	100	Minnkun vegna fyrri eituráhrifa
0	150	Skammtur í 1. meðferðarlotu
1	200	Skammtur í 2.-6. meðferðarlotu án eituráhrifa

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í Töflu 2.

b: TMZ meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) veldur enn óásættanlegum eituráhrifum
- sömu 3. stigs eituráhrif önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlós, ógleði, uppköst) koma aftur fram eftir skammtaminnkun.

### Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með endurmeið eða versnun illkynja tróðæxlis:

Meðferðarlota nær yfir 28 daga. Sjúklingar sem ekki hafa áður verið í krabbameinslyfjameðferð fá TMZ með inntöku í skammtinum 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð, fá byrjunarskammtinn 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag en í annarri meðferðarlotu er skammturinn aukinn í 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eituráhrif séu til staðar (sjá kafla 4.4).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Börn*

Hjá börnum 3 ára og eldri má einungis nota TMZ þegar um er að ræða endurmeið eða versnun illkynja tróðæxlis. Reynsla af notkun hjá þessum börnum er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun TMZ hjá börnum yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörð TMZ eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og þeim sem eru með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf TMZ fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child's Class C) eða skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt lyfjahlvarfa eiginleikum TMZ, er ólíklegt að minnka þurfi skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða skerta nýrnastarfsemi af einhverju tagi. Samt sem áður verður að gæta varúðar þegar TMZ er gefið þessum sjúklingum.

### *Aldraðir*

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

### Aðferð við gjöf

Gefa á Temozolomide Teva hörð hylki á fastandi maga.

Gleypa verður hylkin heil með glasi af vatni og má hvorki opna þau né tyggja.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn hefur verið gefinn, skal ekki gefa annan skammt þann daginn.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir dacarbazíni (DTIC).

Alvarleg mergbæling (sjá kafla 4.4)

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Tækifærissýkingar og endurvirkjun sýkinga

Tækifærissýkingar (til að mynda *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga) og endurvirkjun sýkinga (til að mynda lifrabólga B og cytómegalóveirusýking) hafa komið fram meðan á TMZ meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

#### Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik heilahimnu- og heilabólgu af völdum herpesveiru (þ.m.t. banvæn tilvik) hjá sjúklingum sem fengu TMZ ásamt geislameðferð, þ.m.t. tilvik með samhliðagjöf stera.

#### *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga

Sýnt var fram á að sjúklingar sem fengu samhliða TMZ og geislameðferð í frumrannsókn skv. löngu 42 daga meðferðaráætluninni voru í sérstakri hættu á að fá lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Því þarf að veita öllum sjúklingum sem fá samhliða TMZ og geislameðferð í 42 daga áætluninni (að hámarki í 49 daga) fyrirbyggjandi meðferð gegn PCP, hver svo sem hvítkornafjöldinn (lymphocyte count) er. Ef eítillfrumnafæð (lymphopenia) kemur fyrir, eiga þeir að halda áfram á fyrirbyggjandi meðferðinni þar til eítillfrumufæðin hefur minnkað niður í 1. stig eða minna.

Lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) gæti komið oftast fram hjá þeim sem taka TMZ samkvæmt lengri meðferðaráætluninni. Hins vegar ætti að fylgjast vandlega með öllum sjúklingum sem taka TMZ og þá sérstaklega þeim sem fá stera, með tilliti til PCP burtséð frá meðferðaráætluninni. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna öndunarbilunar hjá sjúklingum sem nota TMZ, einkum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni eða öðrum sterum.

#### Lifrabólga B

Greint hefur verið frá lifrabólgu vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru sem í nokkrum tilfellum olli dauða. Ráðfæra skal sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B (þar með talið þeim sem eru með virkan sjúkdóm). Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með sjúklingum og meðhöndla á viðeigandi hátt.

#### Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá lifrarskaða þ.á m. banvænni lifrabilun hjá sjúklingum sem hafa fengið TMZ (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með TMZ hefst á að gera mælingar á grunnildum lifrarstarfsemi. Við óeðlilegar niðurstöður á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar með talið hugsanlega hættu á banvænni lifrabilun, áður en meðferð með temózólómíði er hafin. Hjá sjúklingum sem fylgja 42 daga meðferðaráætlun á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi þegar meðferðarlotan er hálfnuð. Lifrarstarfsemi skal könnuð hjá öllum sjúklingum í lok hvernar meðferðarlotu. Hjá sjúklingum með verulega óeðlilega lifrarstarfsemi á læknirinn að meta hlutfall ávinnings og áhættu við áframhaldandi meðferð. Eiturverkun á lifur getur komið fram nokkrum vikum eða meira eftir síðustu meðferð með temózólómíði.

## Illkynja mein

Einnig hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum mergmisprosa og afleiddra (secondary), illkynja breytinga þ.m.t. kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.8).

## Uppsölulyfjameðferð

Mjög algengt er að ógleði og uppköst tengist TMZ.  
Gefa má lyf við uppköstum fyrir eða eftir gjöf TMZ.

## Fullorðnir sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með uppsölustillandi lyfjum áður en fyrsti skammtur samhliða fasa er gefinn og eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð með uppsölustillandi lyfjum meðan á einlyfjameðferðarfasa stendur.

## Sjúklingar með endurmein eða versnun illkynja tróðæxlis:

Sjúklingar sem hafa fengið alvarleg uppköst (3. eða 4. stig) í fyrri meðferðarlotum, þurfa e.t.v. meðferð við uppköstum.

## Rannsóknaniðurstöður

Sjúklingar meðhöndlaðir með TMZ geta fengið mergbælingu, þ.á m. langvarandi blóðfrumnafæð sem getur leitt til vanmyndunarblóðleysis, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Útsetning fyrir lyfjum sem tengjast vanmyndunarblóðleysi, þ.á m. karbamazepín, fenytoín og súlfametoxazol/trímetóprím getur í sumum tilfellum gert mat erfiðara. Áður en lyfjagjöf hefst, verða eftirfarandi mæligildi að vera til staðar: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Fullkomna blóðkornatalningu verður að fá á degi 22 (21 degi eftir fyrsta skammtinn) eða innan 48 klst. þaðan í frá, og vikulega þar til að ANC er  $> 1,5 \times 10^9/l$  og fjöldi blóðflagna er  $> 100 \times 10^9/l$ . Ef ANC fellur niður í  $< 1,0 \times 10^9/l$ , eða ef fjöldi blóðflagna er  $< 50 \times 10^9/l$  í einhverri meðferðarlotunni, verður að minnka skammta í næstu lotu um eitt skammtagildi (sjá kafla 4.2). Skammtagildi eru:  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  og  $200 \text{ mg/m}^2$ . Minnsti ráðlagður skammtur er  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Börn

Engin klínísk reynsla er af notkun TMZ fyrir börn yngri en þriggja ára. Reynsla fyrir eldri börn og unglinga er mjög takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

## Aldraðir sjúklingar (> 70 ára)

Eldri sjúklingum virðist hættara við daufkyrningafæð (neutropenia) og blóðflagnafæð en yngri sjúklingum. Þess vegna þarf að gæta sérstakrar varúðar þegar TMZ er gefið öldruðum sjúklingum.

## Konur

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

## Karlmenn

Karlmönnum sem fá TMZ er ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frýstingu á sæði áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

## Hjálparefni

### *Laktósi*

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

### *Natríum*

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

### *Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki*

#### *Sunset yellow FCF (E110)*

Hjálparefnið sunset yellow FCF (E110) sem er í hylkisskelinni getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Í sjálfstæðri I. stigs rannsókn olli gjöf TMZ með ranitidíni ekki breytingum á frásogi temózólómíðs eða útsetningu fyrir virka umbrotsefni þess, mónómetyl tríazenómíðazól carboxamíð (MTIC).

Inntaka TMZ með fæðu veldur 33 % lækkun á  $C_{max}$  og 9 % lækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Þar sem ekki er hægt að útiloka að breyting á  $C_{max}$  sé klínískt marktæk, skal ekki gefa Temozolomide Teva með fæðu.

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum sem sáust í II. stigs rannsóknum varð engin breyting á úthreinsun TMZ við samtímis notkun dexametasóns, próklórperazíns, fenýtóíns, karbamazepíns, ondansetróns,  $H_2$ -reseptor blokka eða fenóbarbitals. Tengja mátti litla en tölfræðilega marktæka minnkun á úthreinsun TMZ við gjöf lyfsins ásamt valpróin sýru.

Engar rannsóknir hafa farið fram til að ákveða áhrif TMZ á umbrot eða brotthvarf annarra lyfja. En þar sem TMZ umbrotnar ekki í lifur og er lítið próteinbundið, er ólíklegt að það hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja (sjá kafla 5.2).

Notkun TMZ með öðrum mergbælandi lyfjum getur aukið hættuna á mergbælingu.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kanínum sem fengu 150 mg/m<sup>2</sup> af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temozolomide Teva handa barnshafandi konum. Ef til greina kemur að nota lyfið á meðgöngu, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

### Brjóstgjöf

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

### Konur á barneignaraldri

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



## Frjósemi hjá körlum

TMZ getur haft eiturvekanir á erfðæfni. Þess vegna skulu karlmenn sem fá meðferð með lyfinu nota örugga getnaðarvörn og þeim ráðlagt að geta ekki börn í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt og fá ráðgjöf um frýstingu á sæði áður en meðferð hefst, vegna möguleika á að lyfjameðferð með TMZ hafi óafturkræf ófrjósemisáhrif.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TMZ hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þreytu og svefnhöfga (sjá kafla 4.8).

### 4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

#### Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með TMZ í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar ógleði, uppköst, hægðatregða, lystarleysi, höfuðverkur, þreyta, krampar og útbrot. Flestar blóðmeinafræðilegar aukaverkanir sem greint var frá voru algengar; tíðni rannsóknaniðurstaðna af 3.- 4. gráðu er sýnd á eftir töflu 4.

Hjá sjúklingum með endurkomið eða ágengt tróðæxli (glioma) var ógleði (43%) og uppköst (36%) venjulega af 1. eða 2. gráðu (0 – 5 köst með uppköstum á 24 klukkustundum) og hættu annaðhvort af sjálfu sér eða var auðvelt að stjórna með hefðbundinni meðferð gegn uppköstum. Tíðni alvarlegrar ógleði og uppkasta var 4%.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram við notkun TMZ í klínískum rannsóknum og sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar:	Cushingssjúkdómur <sup>c</sup>
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli <sup>d</sup> , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstrýturöskun, lyktarglop, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
<b>Augu</b>	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun <sup>e</sup> , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar:	Heyrnarleysi <sup>f</sup> , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur <sup>g</sup>
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrrn, miðeyrabólga
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarveggar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun <sup>†</sup> , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefsmýndun í lungum, nefstífla
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir <sup>h</sup> , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar:	Lifrabílu <sup>†</sup> , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos
Algengar:	Hörundsroði, þurr húð, kláði
Sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, regnbogaróðasótt, húðroði, húðflögnun, ljósnæmisviðbrögð, ofsakláði, útþotasótt (exanthema), húðbólga, aukin svitamyndun, óeðlileg litun húðar
Tíðni ekki þekkt:	Lyfjaútbrot með fjölgun eosínfíkla með altækum einkennum (DRESS)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Algengar:	Vöðvakvilli, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir
<b>Nýru og þvaghæri</b>	
Algengar:	Tíð þvagliát, þvagleki
Sjaldgæfar:	Þvagliátstregða
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar:	Blæðing frá leggöngum, asatíðir, tíðateppa, leggangabólga, verkur í brjóstum, getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, lasleiki, verkir, búgur, útlægur búgur <sup>i</sup>
Sjaldgæfar:	Versnun á sjúkdómsástandi, kuldahrollur, andlitsbjúgur, upplitun á tungu, þorsti, tannkvilli
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar:	Hækkuð lifrarensím <sup>j</sup> , þyngdartap, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkað gamma-GT
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
Algengar:	Áverki af geislameðferð <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Nær til kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu af völdum streptókokka

<sup>b</sup> Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

<sup>c</sup> Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

<sup>d</sup> Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

<sup>e</sup> Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

<sup>f</sup> Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnaleysis, einhliða heyrnarleysis

<sup>g</sup> Nær til eyrnaverks, óþæginda í eyrum

<sup>h</sup> Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

<sup>i</sup> Nær til bjúgs á útlimum, þrota í útlimum

<sup>j</sup> Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín amínótransferasa, hækkunar asparat amínótransferasa, hækkunar á lifrarensímum

<sup>k</sup> Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

<sup>†</sup> Þar með talin tilvik sem reyndust banvæn

## Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

### *Rannsóknaniðurstöður*

Vart varð við mergbælingu (daufkyrningafæð og blóðflagnafæð) sem er þekkt, skammtatakmarkandi eiturverkun flestra frumueyðandi lyfja, að meðtöldu TMZ. Þegar rannsóknastofufrávik og aukaverkanir í samhliða og einlyfjameðferðarfösum voru tekin saman, varð vart við 3. eða 4. stigs daufkyrningafrávik að meðtöldum tilvikum um daufkyrningafæð hjá 8 % sjúklinga. Vart varð við 3. eða 4. stigs blóðflagnafrávik að meðtöldum tilvikum um blóðflagnafæð hjá 14 % sjúklinga sem fengu TMZ.

### Endurmein eða versnun illkynja tróðæxlis

#### *Rannsóknaniðurstöður*

Blóðflagnafæð og daufkyrningafæð af 3. og 4. stigi kom fram hjá 19 % og 17 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru gegn illkynja tróðæxli. Þetta leiddi til innlagnar á sjúkrahús í 8 % tilfella og/eða til stöðvunar á TMZ meðferð í 4 % tilfella. Mergbæling var fyrirsjáanleg (einkum í fyrstu meðferðarhrinu með lægsta gildið á milli dags 21 og dags 28) og bati kom fljótt í ljós, yfirleitt innan 1 – 2 vikna. Ekki varð vart við vaxandi mergbælingu. Blóðflagnafæð getur aukið hættuna á blæðingu og daufkyrningafæð eða hvítkornafæð getur aukið hættuna á sýkingu.

#### *Kyn*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í klínískum rannsóknum voru lægstu gildi daufkyrninga þekkt hjá 101 konu og 169 körlum og lægstu gildi blóðflagna þekkt hjá 110 konum og 174 körlum. Í fyrstu meðferðarlotunni var hærrí tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, eða 12 % samanborið við 5 % og hærrí tíðni 4. stigs blóðflagnafæðar ( $< 20 \times 10^9/l$ ) hjá konum en körlum, 9 % kvenna samanborið við 3 % karla. Í niðurstöðum frá 400 einstaklingum með endurmein tróðæxli kom 4. stigs daufkyrningafæð fram hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 8 % kvenna samanborið við 3 % karla í fyrstu meðferðarlotunni. Í rannsókn hjá 288 einstaklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, kom 4. stigs hlutleysiskyrningafæð fram hjá 3 % kvenna samanborið við 0 % karla og 4. stigs blóðflagnafæð hjá 1 % kvenna samanborið við 0 % karla í fyrstu meðferðarlotunni.

### Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þó svo að takmörkuð gögn liggja fyrir þá er talið að þol fyrir TMZ sé það sama hjá börnum og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi TMZ hjá börnum yngri en 3 ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m<sup>2</sup> skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og var tilkynnt með hvaða skammti sem er en væntanlega alvarlegri í stærri skömmum. Ofskömmun sem nam 10.000 mg (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) var metin hjá einum sjúklingi og tilkynntar aukaverkanirnar voru blóðfrumnafræð, hiti, bilun í mörgum líffærum og dauði. Til eru skýrslur um sjúklinga sem hafa tekið ráðlagðan skammt í meira en 5 daga (allt að 64 daga) þar sem tilkynntar aukaverkanir voru m.a.

beinmergsbæling, með eða án sýkingar og í sumum tilfellum alvarlegar og langvarandi og sem leiddu til dauða. Í tífelli of stórs skammts er þörf á blóðfræðilegu mati. Stuðningsmeðferð skal veitt eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur alkýlerandi efni, ATC flokkur: L01A X03

#### Verkunarháttur

Temózólómíð er tríazen sem breytist hratt í hið virka mónómetýl tríazenóímídazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á O<sup>6</sup>-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N<sup>7</sup>-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methýl aðfærslunni.

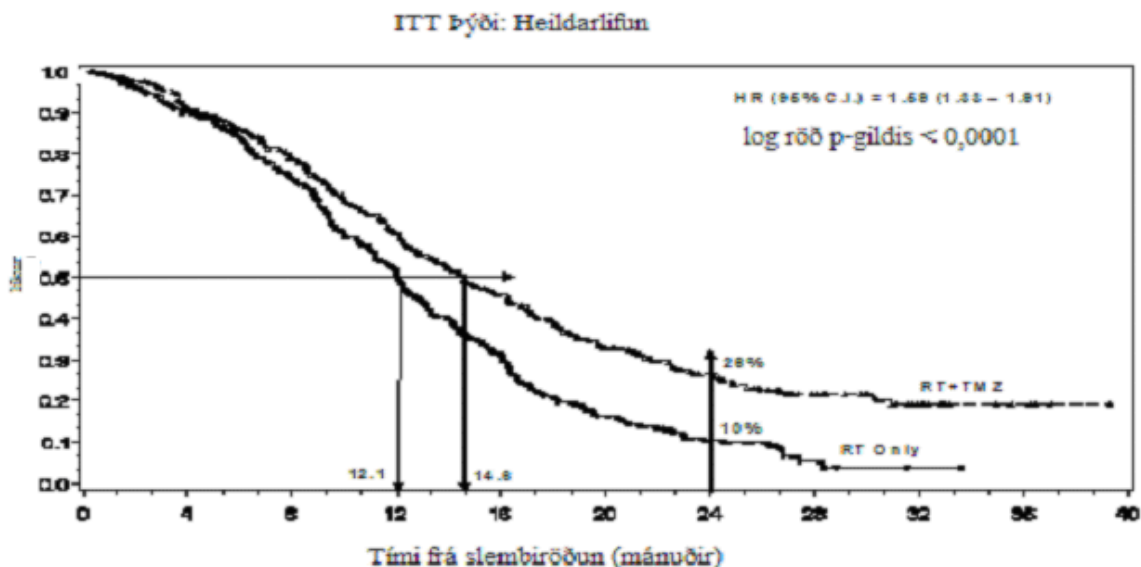
#### Verkun og öryggi

##### Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

573 sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá annaðhvort TMZ + geislameðferð (n=287) eða geislameðferð eina sér (n=286). Sjúklingar sem fengu TMZ + geislameðferð fengu samhliða TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einu sinni á dag frá fyrsta degi geislameðferðar fram á þann síðasta, í 42 daga (að hámarki 49 daga). Eftir þetta var gefin einlyfjameðferð með TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) á 1.-5. degi hvarrar 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 lotur og hófst hún 4 vikum eftir að geislameðferð lauk. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu einungis geislameðferð. Farið var fram á fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) meðan á geislameðferð og samhliða meðferð með TMZ stóð.

Í eftirfylgnihluta rannsóknarinnar var TMZ gefið sem björgunarmeðferð 161 sjúklingi af 282 (57 %) í hópnum sem fékk geislameðferð eina sér og 62 sjúklingum af þeim 277 (22 %) sem fengu TMZ + geislameðferð.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) heildarlifunar var 1,59 (95 % öryggismörk áhættuhlutfalls =1,33 -1,91) með log-rank p < 0,0001, TMZ hópnum í vil. Áætluð líkindi á að lifa 2 ár eða lengur (26 % á móti 10 %) eru hærri hjá hópnum á geislameðferð + TMZ. Ef TMZ var gefið samhliða geislameðferð fylgt eftir með TMZ einlyfjameðferð við meðferð sjúklinga með nýgreint margfrumna taugakímsæxli, leiddi það til tölfræðilega marktækt betri heildarlifunar samanborið við geislameðferð eina sér (mynd 1).



Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlífun (þýði til meðferðar (ITT))

Niðurstöðurnar úr rannsókninni giltu ekki fyrir undirhóp sjúklinga með lélegan getustaðal (performance status) (WHO PS=2, n=70), en þar var heildarlífun og tími þar til sjúkdómur versnaði svipaður í báðum rannsóknahópunum. Engu að síður er talið að meðferðin hafi ekki í för með sér óásættanlega áhættu fyrir þennan sjúklingahóp.

#### Endurmeiðing eða versnun illkynja tróðæxlis

Upplýsingar um klíniska verkun hjá sjúklingum með margfrumna taugakímsæxli (Karnofsky getustaðall [KPS]  $\geq$  70), bata eða afturför eftir skurðaðgerð eða geislameðferð, byggðust á tveimur klínískum rannsóknum með TMZ til inntöku. Önnur var ekki-samanburðarrannsókn með 138 sjúklingum (29 % höfðu áður fengið aðra lyfjameðferð), og hin var slembiúrtaks samanburðarrannsókn á TMZ og procarbazín hjá alls 225 sjúklingum (67 % fengu áður meðferð byggða á nítrósuurea lyfjameðferð). Í báðum rannsóknunum var lokaviðmiðunargildi að lifa af án versunar (PFS) skilgreint með MRI skanni eða versnun á taugastarfsemi. Í ekki-samanburðarrannsókninni, var PFS eftir 6 mánuði 19 %, meðallífun án versunar 2,1 mánuður, og meðalheildarlífun 5,4 mánuðir. Hlutlægt svarhlutfall byggt á MRI skanni var 8 %.

Í slembiúrtaks rannsókninni með virkum samanburði, var 6 mánaða PFS greinilega hærra fyrir TMZ en fyrir procarbazín (21 % á móti 8 % - chi-square  $p = 0,008$ ) með meðal PFS 2,89 mánuði og 1,88 mánuði (log rank  $p = 0,0063$ ). Meðallífun var 7,34 mánuðir og 5,66 mánuðir fyrir TMZ og procarbazín (log rank  $p = 0,33$ ). Eftir 6 mánuði var fjöldi lifandi sjúklinga greinilega hærri hjá þeim sem fengu TMZ (60 %) miðað við þá sem fengu procarbazín (44 %) (chi-square  $p = 0,019$ ). Hjá sjúklingum sem höfðu áður verið í lyfjameðferð var batinn gefinn til kynna með KPS 80 eða yfir.

Upplýsingar um tímamann sem tók taugastarfsemi að versna var TMZ í hag miðað við procarbazín og eins var með versnun á afkastagetu sjúklings (lækkun á KPS um  $< 70$  eða lækkun að minnsta kosti um 30 stig). Meðaltíminn til að ná bata á þessum endapuntum var á bilinu 0,7 til 2,1 mánuðum lengri fyrir TMZ en fyrir procarbazín (log rank  $p = < 0,01$  til  $0,03$ ).

## Endurkoma stjarnfrumuæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma)

Í fjölsetra, framsýnni II. stigs rannsókn á mati á öryggi og verkun TMZ til inntöku til meðhöndlunar á sjúklingum með stjarnfrumuæxli eftir að sjúkdómurinn tók sig upp aftur í fyrsta sinn, var 6 mánaða lifun án versunar 46 %. Lifun án versunar var 5,4 mánuðir (miðgildi). Heildarlifun var 14,6 mánuðir (miðgildi). Svörunartíðni, samkvæmt mati skráningaraðila, var 35 % (13 CR og 43 PR) fyrir þá einstaklinga sem ákveðið var að meðhöndla, n=162. Hjá 43 sjúklingum var skýrt frá varanlegum sjúkdómi. 6 mánaða lifun án versunar fyrir þá einstaklinga sem átti að meðhöndla var 44 % með lifun án versunar í 4,6 mánuði (miðgildi), sem var svipað og niðurstaða fyrir lifun án versunar. Fyrir vefjafræðilega hæfa einstaklinga er verkunin mjög svipuð. Ef markmiði geislafræðilegrar svörunar eða áframhaldandi ástandi án versunar var náð, fylgir því áframhaldandi eða bætt lífsgæði.

## Börn

TMZ til inntöku hefur verið rannsakað hjá börnum (3-18 ára) með endurtekið tróðæxli í heilastofni eða endurtekið stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu þar sem það var gefið einu sinni á dag í 5 daga á 28 daga fresti. Þol fyrir TMZ er svipað og hjá fullorðnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

TMZ hýdrólýserast sjálfkrafa við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH), aðallega í virku tegundina 3-metýl(tríazen-1-ýl)ímídazól-4-karboxamíð (MTIC). MTIC hýdrólýserast sjálfkrafa í 5amínó-ímídazól-4-karboxamíð (AIC), sem er þekkt milliefni í myndun púrína og kjarnsýra, og metýlhýdrazín sem talið er að sé virka alkýlerandi tegundin. Frumueyðandi verkun MTIC er aðallega talin vera vegna alkýleringar DNA, einkum í O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> sætum gúaníns. Miðað við flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir TMZ er útsetning fyrir MTIC ~ 2,4 % og AIC 23 %. *In vivo* var t<sub>1/2</sub> fyrir MTIC svipaður t<sub>1/2</sub> fyrir temózólómíð, þ.e. 1,8 klst.

## Frásög

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

## Dreifing

TMZ er lítið próteinbundið (10-20 %) og þess vegna er ekki reiknað með að það hafi áhrif á efni sem eru mikið próteinbundin.

PET rannsóknir á mönnum og forklínísk gögn benda til að TMZ fari hratt yfir blóð-heilaþröskuld og finnist í heila- og mænuvökva. Staðfesting hefur fengist á einum sjúklingi að lyfið komist yfir í heila- og mænuvökva. Innihald TMZ í heila- og mænuvökva sem var mælt í AUC var u.þ.b. 30 % miðað við það sem er í blóðvökva, sem er í samræmi við þær upplýsingar sem fengist hafa frá dýrum.

## Brotthvarf

Helmingunartími (t<sub>1/2</sub>) í blóðvökva er u.þ.b. 1,8 klukkustundir. Aðal útskilnaðarleið <sup>14</sup>C er um nýru. Eftir inntöku finnst um 5 - 10 % af gefnum skammti óbreyttur í þvagi á 24 klukkustundum og afgangurinn skilst út sem temózólómíð sýra, 5-amínóímídazólcaboxamíð (AIC) eða sem óþekkt skautuð umbrotsefni.

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

## Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m<sup>2</sup> í hverri meðferðarlotu bæði fyrir börn og fullorðna.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum einnar meðferðarlotu (5 daga meðferð, 23 daga meðferðarhlé) og meðferða í þremur og sex lotum voru gerðar á rottum og hundum. Eiturverkanir urðu fyrst og fremst í beinmerg, átrumnakerfi, eistum, meltingarvegi, við hærri skammta, sem voru banvænir 60-100 % þeirra rotta og hunda sem rannsakaðir voru, varð sjónhimnuhrörnun. Flestar eiturverkanirnar voru afturkræfar nema aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra og sjónhimnuhrörnun. En þar sem skammturinn sem olli sjónhimnuhrörnun var banvænn, og engin viðlíka áhrif hafa sést í klínískum rannsóknum, var þessi uppgötvun ekki talin hafa klíníska þýðingu.

TMZ er alkýlerandi efni sem hefur eiturverkanir á fóstur, vansköpunaráhrif og eiturverkanir á erfðafni. TMZ er eitradra fyrir rottum og hundum en fyrir menn, þar sem meðferðarskammtur hjá mönnum er nálægt því að vera minnsti banvæni skammturinn hjá rottum og hundum. Skammtaháð hvítkorna- og blóðflagnafæð virðist vera næm vísbending um eiturverkun. Ýmis æxli, þ.m.t. brjóstakrabbamein, húðkrabbamein, grunnfrumukrabbamein komu fram í sex-lota rannsókninni á rottum en engin æxli eða forstigsbreytingar sáust í rannsóknum á hundum. Rottur virðast vera sérstaklegar viðkvæmar fyrir æxlisvaldandi áhrifum TMZ, þar sem æxli myndaðist aðeins þremur mánuðum eftir að meðferð hófst. Þessi dultími er mjög stuttur jafnvel fyrir alkýlerandi efni.

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Laktósi  
Natríumsterkjuglýkólat af gerð A  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Vínsýra  
Sterínsýra

#### Gelatínhylki

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)

#### Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Indigo carmine (E132) aluminium lake



### Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Títantvíoxíð (E171)  
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

### Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)

### Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Indigo carmine (E132) aluminium lake

### Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Rautt járnnoxíð (E172)

### Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki

#### Prentblek

Gljálakk  
Svart járnnoxíð (E172)  
Própýlenglýkól  
Ammoníum hýdroxíð (E527)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gulbrún glerglös, með hvítu polyprópýlen skrúfloki með barnaöryggislæsingum og pólýetýlen innsigliþynnu, sem innihalda 5 eða 20 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ekki má opna hylkin. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að innihaldið komist í snertingu við húð eða slímhúð. Ef Temozolomide Teva kemst í snertingu við húð eða slímhúð, skal þvo svæðið strax vandlega með sápuvatni.

Ráðleggja skal sjúklingum að geyma hylkin þar sem börn hvorki ná ekki til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA HaarlemHollandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/001-012

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:	28. janúar 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:	26. ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Ítalía

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki  
temózólómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg temózólómíð

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/001/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/002/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide Teva 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og „sunset yellow“ (E110). Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### Frumudrepandi

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/003/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/004/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide Teva 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki  
temózólómíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg temózólómíð

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### **Frumudrepanði**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/005/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/006/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide Teva 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki  
temózólómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg temózólómíð

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/007/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/008/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

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

Temozolomide Teva 140 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki  
temózólómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 180 mg temózólómíð

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/009/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/010/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide Teva 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki  
temózólómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg temózólómíð

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**Frumudrepandi**

Hylkin má hvorki opna, mylja né tyggja, gleypið þau heil. Ef hylki eyðileggst, verður að koma í veg fyrir að efnið komist í snertingu við húð, augu eða nef.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/606/011/IS 5 hylki  
EU/1/09/606/012/IS 20 hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Temozolomide Teva 250 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á GLERGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki  
temózólómíð  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 hörð hylki  
20 hörð hylki

**6. ANNAÐ**



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki**  
**Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki**  
**Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki**  
**Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki**  
**Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki**  
**Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki**

temózólómíð

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Temozolomide Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Temozolomide Teva
3. Hvernig nota á Temozolomide Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Temozolomide Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Temozolomide Teva og við hverju það er notað

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

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

- hjá fullorðnum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme). Temozolomide Teva er fyrst notað samhliða geislameðferð (samhliða fasi meðferðarinnar) og síðan eitt og sér (einlyfjafasi meðferðarinnar).
- hjá börnum 3 ára og eldri og fullorðnum með illkynja tróðæxli (glioma), svo sem margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiform) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma). Temozolomide Teva er notað ef þessi æxli taka sig upp að nýju eða versna eftir hefðbundna meðferð.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Temozolomide Teva

##### Ekki má taka Temozolomide Teva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir temózólómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur haft ofnæmi fyrir dacarbazíni (krabbameinslyf, stundum kallað DTIC). Merki um ofnæmi eru m.a. kláðatilfinning, mæði eða hás andardráttur, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi.
- ef sérstökum gerðum blóðkorna fækkar verulega (mergbæling), eins og t.d. hvít blóðkorn og blóðflögur. Þessi blóðkorn eru mikilvægur þáttur í vörnum gegn sýkingum og mikilvægar fyrir blóðstorknun. Læknirinn mun rannsaka blóðið og ganga úr skugga um að nægilegt magn þessara blóðkorna sé í blóðinu áður en meðferð hefst.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Temozolomide Teva er notað,

- þar sem fylgjast á vel með hvort einkenni alvarlegrar sýkingar í öndurnarfærum sem kallast millilífsplasmafrummalungnabólga (*Pneumocystis jirovecii* lungnabólga (PCP)) komi fram hjá þér.  
Ef þú ert með nýgreint krabbamein (margfrumna taugakímsæxli) er mun lækurinn einnig ávísa lyfi til að koma í veg fyrir þessa ákveðnu gerð af lungnabólgu (PCP).
- ef þú hefur verið með eða ert með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Temozolomide Teva getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, sem getur verið banvænt í sumum tilfellum. Lækurinn rannsakar sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð er hafin.
- ef þú ert með lága rauðkornatalningu (blóðleysi), lága hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu eða blóðstorknunarvandamál fyrir meðferð eða meðan á henni stendur. Lækurinn getur ákveðið að minnka skammta lyfsins, gera hlé á meðferð, stöðva eða breyta meðferð. Þú getur einnig þurft á annari meðferð að halda. Í einstaka tilfellum getur verið nauðsynlegt að stöðva Temozolomide Teva meðferðina. Til að fylgjast með hvort aukaverkanir á blóðkorn af völdum Temozolomide Teva komi fram munu blóðmælingar meðan á meðferðinni stendur vera tíðar.
- þar sem lítils háttar hætta er á öðrum breytingum á blóðfrumum, m.a. hvítblæði.
- ef þú finnur fyrir ógleði og eða þjáist af uppköstum sem eru mjög algengar aukaverkanir af völdum Temozolomide Teva (sjá kafla 4) gæti lækurinn ávísað lyfi til að koma í veg fyrir uppköst.  
Ef þú kastar oft upp fyrir eða meðan á meðferð stendur skaltu spyrja lækinn hvenær best sé að taka Temozolomide Teva þar til náðst hefur stjórn á uppköstunum. Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammtinn, máttu ekki taka annan skammt sama dag.
- ef þú færð hita eða sýkingareinkenni, skaltu strax hafa samband við lækinn.
- ef þú ert eldri en 70 ára gætir þú verið móttækilegri fyrir sýkingum, marblettum eða blæðingum.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti þurft að breyta skammti Temozolomide Teva.

## Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 3 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum eldri en 3 ára sem hafa tekið Temozolomide Teva.

## Notkun annarra lyfja samhliða Temozolomide Teva

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

## Meðgangi, brjóstgjöf og frjósemi

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

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

Stöðva skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Temozolomide Teva stendur.

## Frjósemi hjá körlum

Temozolomide Teva getur valdið varanlegri ófrjósemi. Karlmennt sem nota lyfið eiga að nota örugga getnaðarvörn og eiga ekki að geta börn í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Ráðlagt er að fá ráðgjöf um frýstingu á sæði áður en meðferð hefst.

## Akstur og notkun véla

Þegar þú tekur Temozolomide Teva getur þú fundið fyrir þreytu og syfju. Í þeim tilfellum máttu ekki aka eða stjórna vélum eða hjóla fyrr en þú veist hvernig áhrif lyfið hefur á þig (sjá kafla 4).

### **Temozolomide Teva inniheldur laktósa**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **Temozolomide Teva inniheldur natríum**

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

### **Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki innihalda sunset yellow FCF (E110)**

Hjálparefnið sunset yellow FCF (E110), sem er í hylkjunum Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki, getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **3. Hvernig nota á Temozolomide Teva**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Skammtar og meðferðarlengd

Læknirinn mun finna út réttan skammt af Temozolomide Teva fyrir þig. Þetta er byggt á stærð þinni (hæð og líkamsþyngd) og hvort þú ert með endurtekið æxli og hvort þú hafir verið á krabbameinslyfjameðferð áður. Það getur verið að þú fái önnur lyf (uppsölustillandi lyf) fyrir og/eða eftir Temozolomide Teva inntöku til að koma í veg fyrir eða minnka flökurleika og uppköst.

### Sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme):

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

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

Meðan á samhliða fasa stendur mun læknirinn hefja meðferðina með Temozolomide Teva skammti sem nemur 75 mg/m<sup>2</sup> (venjulegur skammtur). Þessi skammtur er tekinn á hverjum degi í 42 daga (í allt að 49 daga) samhliða geislameðferð. Það fer eftir blóðkornatalningu og því hvernig þú þolir lyfið meðan á samhliða fasa stendur hvort fresta þurfi Temozolomide Teva skammti eða hætta við hann. Þegar geislameðferð er lokið verður hlé á meðferð í 4 vikur. Þetta er gert til að líkaminn megi ná sér.

Að því loknu hefst einlyfjafasinn.

Meðan á einlyfjafasa stendur er skammturinn og aðferð við lyfjagjöf Temozolomide Teva í þessum fasa frábrugðinn. Læknirinn mun finna út nákvæman skammt fyrir þig. Meðferðarloturnar geta orðið 6. Hver þeirra stendur í 28 daga. Þú munt fá nýja skammtinn af Temozolomide Teva eingöngu einu sinni á dag fyrstu 5 daga („inntökudagar“) hverrar meðferðarlotu. Fyrsti skammturinn er 150 mg/m<sup>2</sup>. Síðan koma 23 dagar án Temozolomide Teva. Úr þessu verður 28 daga meðferðarhrina. Eftir 28. dag byrjar næsta meðferðarlota. Í henni færðu Temozolomide Teva aftur einu sinni á dag í 5 daga og síðan líða 23 dagar án Temozolomide Teva. Það fer eftir blóðkornatalningunni og því hvernig þú þolir lyfið í hverri meðferðarlotu, hvort þurfi að aðlaga eða fresta Temozolomide Teva skammti eða hætta við hann.

### Sjúklingar með æxli sem taka sig upp að nýju eða versna (illkynja tróðæxli (glioma), eins og t.d. margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) og fá eingöngu Temozolomide Teva:

Temozolomide Teva meðferðarlota nær yfir 28 daga.

Þú færð eingöngu Temozolomide Teva einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Þessi daglegi skammtur er háður því hvort þú hafir áður fengið krabbameinslyfjameðferð.

Ef þú hefur ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, mun fyrsti skammturinn af Temozolomide Teva vera 200 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana. Ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð

áður, mun fyrsti skammturinn af Temozolomide Teva vera 150 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag fyrstu 5 dagana.

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

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

Áður en hver ný meðferðarlota hefst er blóðið athugað með tilliti til hvort breyta þurfi skömmtum Temozolomide Teva. Það ræðst af niðurstöðum úr blóðrannsóknnum hvort lækningin stöðvirðir skammtinn af fyrir næstu meðferðarlotu.

### Hvernig taka á Temozolomide Teva

Ávísaður skammtur er tekinn einu sinni á dag, helst á sama tíma dags.

Hylkin eru tekin á fastandi maga, t.d. minnst einni klst. fyrir morgunmat. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Hylkin má ekki opna, brjóta eða tyggja. Ef hylki hefur orðið fyrir skemmdum skal koma í veg fyrir að duftið komist í snertingu við húð, augu eða nef. Ef þú færð það fyrir slysi í augun eða nefið skal skola svæðið með vatni.

Hugsanlega þarf að taka fleiri en eitt hylki í einu, jafnvel fleiri en einn styrkleika (innihald virka efnisins í mg). Liturinn á röndunum og áletruninni á hylkjunum er mismunandi fyrir hvern styrkleika (sjá töfluna hér að neðan).

Styrkleiki	Litur/áletrun
Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki	Tvær grænar rendur á lokinu og græn áletrun „T 5 mg“ á botninum
Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki	Tvær appelsínugular rendur á lokinu og appelsínugul áletrun „T 20 mg“ á botninum
Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki	Tvær bleikar rendur á lokinu og bleik áletrun „T 100 mg“ á botninum
Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki	Tvær bláar rendur á lokinu og blá áletrun „T 140 mg“ á botninum
Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki	Tvær rauðar rendur á lokinu og rauð áletrun „T 180 mg“ á botninum
Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki	Tvær svartar rendur á lokinu og svört áletrun „T 250 mg“ á botninum

Vertu viss um að þú skiljir að fullu og munir eftirfarandi:

- Hve mörg hylki þú átt að taka hvern inntökudag. Þú skalt biðja lækningu eða lyfjafræðinginn um að skrifa það niður (einnig litinn).
- Hvaða dagar eru inntökudagar.

Farðu yfir skammtastærðirnar með lækningunni áður en hver meðferðarlota hefst, því skammtastærðirnar geta verið mismunandi frá einni meðferðarlotu til annarrar.

Takið Temozolomide Teva alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi. Villur í inntöku á þessu lyfi geta haft alvarlegar heilsufarslegar afleiðingar.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur fyrir slysi fleiri hylki en þér var sagt, hafðu þá strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að taka Temozolomide Teva**

Taktu skammtinn sem þú gleymdir að taka eins fljótt og unnt er sama dag. Ef dagurinn er liðinn skaltu athuga hjá læknum hvað þú átt að gera. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka nema lækinn ákveði það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá nýtilkominni eða endurvirkjun cýtómegalóveirusýkingar og endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá flóðmigu. Einkenni flóðmigu geta verið mikil þvaglát og þorstatilfinning.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækni ef þú færð eitthvert eftirtalinna:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofsakláða, mæði eða aðra öndunarörðugleika),
- óstöðvandi blæðingu,
- flog (rykkjakrampa),
- hita,
- kuldahroll,
- svæsinn höfuðverk sem hverfur ekki.

Temozolomide Teva meðferð getur valdið lækun á vissum tegundum blóðfrumna. Það getur leitt til aukningar á marblettum eða blæðingum, blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum), hita og minnkaðs mótstöðuafli gegn sýkingum. Þessi lækun blóðfrumna er venjulega tímabundin. Í sumum tilfellum getur hún orðið langvarandi og getur leitt til alvarlegra tilfella af blóðleysi (vanmyndunarblóðleysi). Læknirinn mun fylgjast reglulega með hvort einhverjar breytingar verði á blóðinu og mun ákveða hvort þörf er á einhverri sérhæfðri meðferð. Í sumum tilfellum mun Temozolomide Teva skammturinn minnkaður eða meðferð stöðvuð.

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

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

- lysterleysi, talörðugleikar, höfuðverkur
- uppköst, ógleði, niðurgangur, hægðatregða
- útbrot, hárlós
- þreyta

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

- sýkingar, sýkingar í munni
- fækkun á blóðfrumum (daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð)
- ofnæmisviðbrögð
- aukinn sykur í blóði
- skert minni, þunglyndi, kvíði, ringlun, erfiðleikar við að sofna eða sofa
- skert samhæfing og skert jafnvægi
- einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi eða árvekni, gleymaska
- sundl, skert skynhrif, náladofi, skjálfti, óeðlilegt bragðskyn

- sjóntap að hluta til, óeðlileg sjón, tvísýni, augnverkur
- heyrmarleysi, eyrnasuð, eyrnaverkur
- blóðtappi í lungum eða fótum, háþrýstingur
- lungnabólga, mæði, berkjubólga, hósti, skútabólga
- maga- eða kviðverkir, uppþemba/brjóstsviði, kyngingarörðugleikar
- þurr húð, kláði
- vöðvaskaði, vöðvamáttleysi, vöðvaeymsli og verkir
- liðverkir, bakverkir
- tíð þvaglát, þvagleki
- hiti, flensulík einkenni, verkir, lasleikatilfinning, kvef eða flensa
- vökvasöfnun, bólgur færur
- hækkun lifrarendíma
- þyngdartap, þyngdaraukning
- meiðsli af völdum geislunar

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:**

- sýkingar í heila (heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru), þ.m.t. banvæn tilvik)
- sárasykingar
- nýjar eða endurvirkjun cýtómegalóveirusýkingar
- endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar
- afleidd krabbamein, þ.m.t. hvítblæði
- lækkuð blóðgildi (blóðfrumnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð)
- rauðir blettir undir húðinni
- flóðmiga (einkenni eru meðal annars tíð þvaglát og þorsti), lágt kalíumgildi í blóði
- skapsveiflur, ofskynjanir
- lömum að hluta, breytt lyktarskyn
- heyrnarskerðing, bólga í miðeyra
- hjartsláttarónot (þegar þú finnur fyrir hjartslættinum), hitakóf
- þaninn kviður, erfiðleikar við að stjórna hægðum, gyllinæð, munnþurrkur
- lifrabólga og lifrarskaði (þ.m.t. banvæn lifrabilun), gallteppa, hækkun á gallrauða
- blöðrur á líkamanum eða í munni, skinnflögnun, útbrot á húð, sársaukafullur húðroði, alvarleg útbrot með húðbólgu (þ. á m. í lófum og á iljum)
- aukið næmi fyrir sólarljósi, ofsakláði, aukin svitamyndun, breytingar á húðlit
- þvaglátstregða
- blæðing frá leggöngum, erting í leggöngum, tíðateppa eða miklar blæðingar, verkur í brjóstum, getuleysi
- kuldahrollur, þroti í andliti, upplituð tunga, þorsti, tannkvillar
- augnþurrkur

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Temozolomide Teva**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka í ógáti getur verið banvæn börnum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.

Geymið glösin vel lokað til varnar gegn raka.

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

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur Temozolomide Teva

Virka innihaldsefnið er temózólómíð.

*Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 5 mg temózólómíð.

*Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 20 mg temózólómíð.

*Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 100 mg temózólómíð.

*Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 140 mg temózólómíð.

*Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 180 mg temózólómíð.

*Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki:* Hvert hylki inniheldur 250 mg temózólómíð.

Önnur innihaldsefni eru:

#### innihald hylkis:

laktósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterkjuglýkólat af gerð A, vínsýra, sterínsýra (sjá kafla 2 „Temozolomide Teva inniheldur laktósa“).

#### hylkisskelin:

*Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, „Indigo carmine“ (E132) aluminium lake, gult járnoxíð (E172).

*Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

*Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172), gljálakk, própýlenglýkól og gult járnoxíð (E172).

*Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, „Indigo carmine“ (E132) aluminium lake.

*Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, rautt járnoxíð (E172).

*Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki (þar með talið prentblek):* gelatín, títantvíoxíð (E171), gljálakk, própýlenglýkól, svartt járnoxíð (E172), ammoníum hýdroxíð (E527).

### Útlit Temozolomide Teva og pakkningastærðir

*Temozolomide Teva 5 mg hörð hylki* eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur grænum röndum á lokinu og grænni áletrun „T 5 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 16 mm að lengd.

*Temozolomide Teva 20 mg hörð hylki* eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur appelsínugulum röndum á lokinu og appelsínugulri áletrun „T 20 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 18 mm að lengd.



*Temozolomide Teva 100 mg hörð hylki* eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur bleikum röndum á lokinu og bleikri áletrun „T 100 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 19,5 mm að lengd.

*Temozolomide Teva 140 mg hörð hylki* eru úr hvítum botni og hvítu loki, með tveimur bláum röndum á lokinu og blárrí áletrun „T 140 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

*Temozolomide Teva 180 mg hörð hylki* eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur rauðum röndum á lokinu og rauðri áletrun „T 180 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

*Temozolomide Teva 250 mg hörð hylki* eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur svörtum röndum á lokinu og svartri áletrun „T 250 mg“ á botninum. Hvert hylki er u.þ.b. 22 mm að lengd.

Hörðu hylkin eru í gulbrúnum glerglösum sem innihalda 5 eða 20 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Hollandi

### **Framleiðandi**

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Ítalía

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>