

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Temomedac 5 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

Temomedac 20 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

Temomedac 100 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

Temomedac 140 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

Temomedac 180 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

Temomedac 250 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

### *Hjelpestoff(er) med kjent effekt*

Temomedac 5 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 87 mg laktose, vannfri.

Temomedac 20 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 72 mg laktose, vannfri og paraoransje (E 110).

Temomedac 100 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 84 mg laktose, vannfri.

Temomedac 140 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 117 mg laktose, vannfri.

Temomedac 180 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 150 mg laktose, vannfri.

Temomedac 250 mg harde kapsler  
Hver hard kapsel inneholder 209 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

#### Temomedac 5 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 16 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i grønt blekk og hoveddelen er merket med "T 5 mg" i grønt blekk.

#### Temomedac 20 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 18 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i oransje blekk og hoveddelen er merket med "T 20 mg" i oransje blekk.

#### Temomedac 100 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 20 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i rosa blekk og hoveddelen er merket med "T 100 mg" i rosa blekk.

#### Temomedac 140 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 22 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i blått blekk og hoveddelen er merket med "T 140 mg" i blått blekk.

#### Temomedac 180 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 22 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i rødt blekk og hoveddelen er merket med "T 180 mg" i rødt blekk.

#### Temomedac 250 mg harde kapsler

De harde kapslene (lengde ca. 22 mm) har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i svart blekk og hoveddelen er merket med "T 250 mg" i svart blekk.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjon(er)

Temomedac er indisert til behandling av:

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

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Antiemetisk terapi kan gis (se pkt. 4.4).

#### Dosering

##### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

### Samtidig fase

TMZ gis oralt i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Dosereduksjoner skal ikke foretas, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ vil avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

TMZ-dosen kan fortsettes gjennom den 42 dager lange samtidig fasen og (opp til 49 dager) dersom følgende kriterier er oppfylt:

- antall nøytrofile granulocytter er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antall trombocytter er  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet  $\leq$  grad 1 (unntatt alopesi kvalme og oppkast).

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

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

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

### Monoterapifase

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

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

Dosenivå	TMZ dose (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av syklus 1
1	200	Dose i løpet av syklus 2 - 6 uten toksisitet

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

a: TMZ dosenivåer er oppført i tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet.
- den samme grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopeci, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

### Voksne pasienter og barn i alderen 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne tumorer

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ oralt i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 kapselfrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er startdosen 150 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

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

#### *Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

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

#### *Eldre pasienter*

Basert på farmakokinetiske analyser hos pasienter i alderen 19 - 78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) ser imidlertid ut til å ha økt risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Temomedac harde kapsler skal gis på fastende mage.

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

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

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

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

#### *Pneumocystis jirovecii* pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med strålebehandling i en pilotstudie ved det forlengede 42 dagers programmet, viste seg å være i spesiell fare for å utvikle *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP). Profylakse mot PCP er derfor nødvendig for alle pasienter som får samtidig TMZ- og strålebehandling i 42 dager (maksimalt 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Pasienter som får lymfopeni skal fortsette med profylakse til graden av lymfopeni er  $\leq 1$ .

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

#### HBV

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

#### Herpetisk meningoencefalitt

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

#### Levertoksisitet

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

#### Maligniteter

Svært sjeldne tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt observert (se pkt. 4.8).

## Antiemetisk terapi

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

### Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før startdosen av samtidig behandling og anbefales sterkt i løpet av monoterapifasen.

### Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har kastet opp mye (grad 3 eller 4) i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk terapi.

## Laboratorieparametre

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

## Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen kliniske erfaringer fra behandling med TMZ hos barn i alderen 3 år eller yngre. Erfaringer fra behandling av eldre barn og tenåringer er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Eldre pasienter (> 70 år)

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

## Kvinner

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

## Menn

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

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Laplactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

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

*Ytterligere informasjon for Temomedac 20 mg harde kapsler*

Hjelpestoffet paraoransje (E 110) som finnes i kapselskallet kan forårsake allergiske reaksjoner.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

Administrering av TMZ sammen med mat reduserte  $C_{\max}$  med 33 % og reduserte arealet under kurven (AUC) med 9 %. Fordi det ikke kan utelukkes at endringen i  $C_{\max}$  er klinisk signifikant, skal TMZ gis uten mat.

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

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

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive midler kan øke risikoen for benmargssuppresjon.

##### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ingen studier hos gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner gitt  $150 \text{ mg/m}^2$  TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3). Temomedac skal derfor normalt ikke administreres til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

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

##### Kvinner i fertil alder

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

##### Mannlig fertilitet

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



## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

#### Erfaring fra kliniske studier

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

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

#### Bivirkningstabell

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

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

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, neurologisk forstyrrelse, nevropati <sup>d</sup> , parestesi, søvnighet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor
Mindre vanlige:	status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal forstyrrelse, parosmi, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse, unormal koordinasjon
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	hemianopi, tåkesyn, synsforstyrrelse <sup>e</sup> , synsfeltforstyrrelse, diplopi, øyesmerter
Mindre vanlige:	redusert synsskarphet, tørre øyne
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	døvhets <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, øreverk <sup>g</sup>
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige:	palpitasjon
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	blødning, lungeembolisme, dyp venetrombose, hypertensjon
Mindre vanlige:	cerebral blødning, flushing, hetetokter
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige:	pneumoni, dyspné, sinusitt, bronkitt, hoste, øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige:	respirasjonssvikt <sup>†</sup> , interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, nesetetthet
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	stomatitt, abdominale smerter <sup>h</sup> , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanlige:	abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse, hemoroider, munntørhet
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Mindre vanlige:	leversvikt <sup>†</sup> , leverskade, hepatitt, kolestase, hyperbilirubinemi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	utslett, alopesi
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urticaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhet, artralgi, ryggmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	urineringsfrekvens, urininkontinens
Mindre vanlige:	dysuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige:	vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte, impotens
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	fatigue
Vanlige:	feber, influensalignende symptomer, asteni, malaise, smerter, ødem, perifert ødem <sup>i</sup>
Mindre vanlige:	forverret sykdomstilstand, frysninger, ansiktsødem, misfarget tunge, tørste, tannsykdom
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige:	forhøyede leverenzymer <sup>j</sup> , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
Vanlige:	stråleskade <sup>k</sup>

*Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid*

- <sup>a</sup> Inkluderer faryngitt, nasofaryngeal faryngitt, streptokokkfaryngitt
- <sup>b</sup> Inkluderer gastroenteritt, viral gastroenteritt
- <sup>c</sup> Inkluderer cushingoid, Cushings syndrom
- <sup>d</sup> Inkluderer nevropati, perifer nevropati, polynevropati, perifer sensorisk nevropati, perifer motorisk nevropati
- <sup>e</sup> Inkluderer synsvansker, øyesykdom
- <sup>f</sup> Inkluderer døvhhet, bilateral døvhhet, nevrosensorisk døvhhet, unilateral døvhhet
- <sup>g</sup> Inkluderer øreverker, ubehag i øret
- <sup>h</sup> Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag
- <sup>i</sup> Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse
- <sup>j</sup> Inkluderer forhøyede levefunksjonstester, økt ALAT, økt ASAT, forhøyede leverenzymer
- <sup>k</sup> Inkluderer stråleskade, stråleskade på huden
- <sup>†</sup> Inkluderer fatale tilfeller

### Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

#### *Laboratorieresultater*

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

### Residiverende eller progressive maligne gliomer

#### *Laboratorieverdier*

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

#### *Kjønn*

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

### Pediatrik populasjon

Peroral TMZ er studert hos barn (i alderen 3 - 18 år) med residiverende hjernestamme gliom eller residiverende høygradig astrocytom der TMZ er administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Til tross for begrenset mengde data, er toleranse overfor TMZ hos barn forventet å være tilsvarende som hos

voksne. Sikkerhet av TMZ hos barn i alderen 3 år eller yngre har ikke blitt fastslått.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og de rapporterte uønskede medisinske hendelsene var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager (opptil 64 dager). De rapporterte uønskede medisinske hendelsene inkluderer beinmargssuppresjon med eller uten infeksjon, i noen tilfeller alvorlig og vedvarende og resulterende i død. I tilfelle av en overdose, er en hematologisk undersøkelse nødvendig. Understøttende behandling skal gis dersom nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler - Andre alkyleringsmidler,  
ATC-kode: L01A X 03

#### Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive komponenten monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksiciteten av MTIC mener man primært avhenger av en alkylering av O<sup>6</sup> posisjonen på guanin, og ytterligere alkylering av N<sup>7</sup> posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-adduktet.

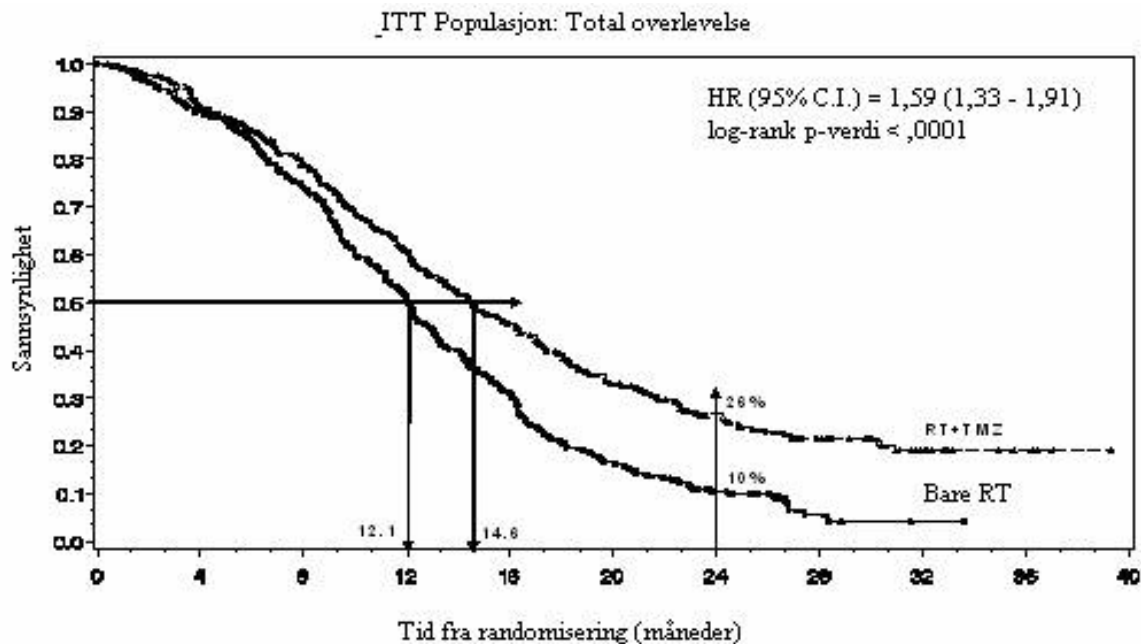
#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Nydiagnostisert glioblastoma multiforme*

573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + strålebehandling (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT, 42 dager (maksimum 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi med TMZ (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) på dagene 1 - 5 for hver 28 dagers syklus opp til 6 sykluser, og startet 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk bare RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ behandling.

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

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



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

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

#### Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS]  $\geq 70$ ) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og strålebehandling er basert på to kliniske studier med peroral TMZ. En av disse var en ikke-sammelnende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert, kontrollert studie med TMZ og prokarbazin med totalt 225 pasienter (67 % hadde tidligere fått behandling med nitrosureabasert kjemoterapi). I begge studiene var det primære endepunkt progresjonsfri overlevelse (PFS), som ble bestemt ved hjelp av magnettomografi (MRI) eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for generell overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten basert på magnettomografi var 8 %.

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

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

#### Residiverende anaplastisk astrocytom

I en global, prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av TMZ gitt oralt ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders

progresjonsfri overlevelse 46 %. Medianen for progresjonsfri overlevelse var 5,4 måneder. Medianen for generell overlevelse var 14,6 måneder. Responen, basert på den sentrale utprøvers vurdering var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" (ITT) populasjonen n=162. Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Seks måneders symptomfri overlevelse for ITT populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette tilsvarte resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt tilsvarende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

### Pediatrik populasjon

TMZ gitt peroralt som et daglig regime i 5 dager hver 28. dag er blitt studert hos pediatrike pasienter (i alderen 3 - 18 år) med residiverende hjernestamme gliom eller residiverende høygradig astrocytom. Toleranse overfor TMZ er tilsvarende den for voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH hovedsakelig til de aktive stoffene, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediet i biosyntesen av puriner og nukleinsyrer, og til metylhydrazin som antas å være den aktive alkylende forbindelsen. Cytotoksiteteten av MTIC skyldes antageligvis primært alkylering av DNA, hovedsakelig på O<sup>6</sup> og N<sup>7</sup> posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo*, var t<sub>1/2</sub> for MTIC tilsvarende som for TMZ, 1,8 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne, absorberes TMZ raskt med toppkonsentrasjoner allerede etter 20 minutter (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket TMZ ble 0,8 % av <sup>14</sup>C gjenfunnet i feces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

### Distribusjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

### Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. En separat farmakokinetisk studie viste at den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Selv om barn hadde en større AUC enn voksne, var den maksimalt tolererte dosen (MTD) imidlertid på 1000 mg/m<sup>2</sup> per syklus både hos barn og voksne.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier over en, tre eller seks sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmargen, det lymforetikulære systemet, testikler og i det gastrointestinale systemet. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegradering. Med unntak av effektene på reproduksjonsorganet hos hanner og retinadegradering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegradering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

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

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

#### Kapselinnhold

Laktose, vannfri  
Natriumstivelseglykolat (type A)  
Silika, kolloidal vannfri  
Vinsyre  
Stearinsyre

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E 171)

#### Kapseltrykk

##### Temomedac 5 mg harde kapsler

Skjellakk  
Propylenglykol  
Titandioksid (E 171)  
Gult jernoksid (E 172)  
Indigokarmin (E 132)

##### Temomedac 20 mg harde kapsler

Skjellakk  
Propylenglykol  
Titandioksid (E 171)

Paraoransje (E 110)

Temomedac 100 mg harde kapsler

Skjellakk  
Propylenglykol  
Rødt jernoksid (E 172)  
Gult jernoksid (E 172)  
Titandioksid (E 171)

Temomedac 140 mg harde kapsler

Skjellakk  
Propylenglykol  
Indigokarmin (E 132)

Temomedac 180 mg harde kapsler

Skjellakk  
Propylenglykol  
Rødt jernoksid (E 172)

Temomedac 250 mg harde kapsler

Skjellakk  
Svart jernoksid (E 172)  
Propylenglykol

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

3 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Gyldenbrun glassflaske med barnesikret lukking i hvit polypropylen og polypropylen forsegling som inneholder 5 eller 20 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes. Unngå å få innholdet på hud eller slimhinner dersom kapslene skades. Vask det affiserte området umiddelbart med såpe og vann dersom slik kontakt skulle finne sted.

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

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



## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/001-012

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 januar 2010  
Dato for siste fornyelse: 18 juli 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temomedac 5 mg harde kapsler  
temozolomid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 5 mg temozolomid.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

##### **Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/001  
EU/1/09/605/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

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

Temomedac 20 mg harde kapsler  
temozolomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 20 mg temozolomid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose, paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.



Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/003  
EU/1/09/605/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temomedac 100 mg harde kapsler  
temozolomid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

##### **Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/005  
EU/1/09/605/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temomedac 140 mg harde kapsler  
temozolomid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

##### **Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/007  
EU/1/09/605/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 140 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temomedac 180 mg harde kapsler  
temozolomid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

##### **Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/009  
EU/1/09/605/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 180 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Temomedac 250 mg harde kapsler  
temozolomid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

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

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

##### **Cytostatikum.**

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges, men svelges hele. Unngå å få innholdet på hud, øyne eller nese dersom kapslene skades.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.



Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.  
Hold flasken tett lukket.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/605/011  
EU/1/09/605/012

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Temomedac 250 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 5 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 20 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 100 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 140 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 180 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

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

**ETIKETT (Flaske)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Temomedac 250 mg harde kapsler  
temozolomid.  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 harde kapsler  
20 harde kapsler

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Temomedac 5 mg harde kapsler**  
**Temomedac 20 mg harde kapsler**  
**Temomedac 100 mg harde kapsler**  
**Temomedac 140 mg harde kapsler**  
**Temomedac 180 mg harde kapsler**  
**Temomedac 250 mg harde kapsler**  
temozolomid

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Temomedac er og hva det brukes mot**

Temomedac inneholder et virkestoff som heter temozolomid. Dette er et legemiddel mot svulster.

Temomedac kapsler er indisert til behandling av spesielle former for hjernesvulster:

- hos voksne med nydiagnostisert glioblastoma multiforme. Temomedac brukes først sammen med strålebehandling (samtidig fase av behandlingen) og etter det alene (monoterapifase av behandlingen).
- hos barn som er 3 år eller eldre og voksne pasienter med ondartede gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytomer. Temomedac blir brukt mot disse svulstene dersom de vender tilbake eller blir verre etter standardbehandling.

### **2. Hva du må vite før du bruker Temomedac**

#### **Bruk ikke Temomedac**

- dersom du er allergisk overfor temozolomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på dakarbazin (et legemiddel mot kreft kalt DTIC). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer kløe, kortpustethet eller piping i brystet, hevelse i ansiktet, leppene, tungen eller halsen.
- dersom nivået av visse blodceller er kraftig redusert (myelosuppresjon), som antall hvite blodceller og antall blodplater. Disse blodcellene er viktig for å bekjempe infeksjoner og for at blodet skal størkne (koagulere). Legen din vil ta blodprøver for å forsikre seg om at du har nok av disse blodcellene før du starter opp behandlingen.

## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Temomedac

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

## Barn og ungdom

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

## Andre legemidler og Temomedac

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

## Graviditet, amming og fertilitet

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

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

Du bør avslutte amming under behandling med Temomedac.

## Mannlig fertilitet

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

## Kjøring og bruk av maskiner

Når du bruker Temomedac kan du føle deg trøtt eller søvnnig. Hvis så er tilfellet, må du ikke kjøre bil eller betjene maskiner eller sykle før du ser hvordan dette legemidlet påvirker deg (se avsnitt 4).

### **Temomedac inneholder laktose**

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

### **Temomedac inneholder natrium**

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

*Ytterligere informasjon for Temomedac 20 mg harde kapsler*

Hjelpestoffet paraoransje (E 110) som finnes i kapselskallet kan forårsake allergiske reaksjoner.

## **3. Hvordan du bruker Temomedac**

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

### Dosering og varighet av behandlingen

Dosen av Temomedac bestemmes av legen din. Dette er basert på kroppsstørrelsen din (høyde og vekt) og avhengig av om det er en svulst som har kommet tilbake og om du tidligere har gjennomgått kjemoterapi. Du kan også få forskrevet annen medisin (antiemetika) til å ta før og/eller etter Temomedac for å forhindre eller kontrollere kvalme og oppkast.

### Pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Hvis du er en nydiagnostisert pasient vil behandlingen være delt i to faser:

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

Under den samtidige fasen vil legen din starte med en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> av Temomedac (vanlig dose). Du vil ta denne dosen hver dag i 42 dager (opp til 49 dager) sammen med strålebehandling. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen i løpet av den samtidige fasen, kan behandlingen med Temomedac få et opphold eller bli avsluttet.

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

Deretter vil du begynne på monoterapifasen.

Dosen og måten du tar Temomedac på i monoterapifasen vil være forskjellig. Legen din vil beregne den eksakte dosen din. Det er opp til 6 behandlingssykluser som hver varer i 28 dager. Du vil ta din nye dose med Temomedac en gang daglig i de 5 første dagene ("doseringsdager") av hver syklus. Den første dosen vil være på 150 mg/m<sup>2</sup>. Deretter følger 23 dager uten Temomedac. Dette blir tilsammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus hvor du vil ta Temomedac en gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten Temomedac. Avhengig av dine blodverdier og hvordan du tolererer medisinen i løpet av hver behandlingssyklus, kan behandlingen med Temomedac bli justert, utsatt eller avsluttet.

### Pasienter med svulster som vender tilbake eller forverres (maligne gliomer, som glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytomer) som kun tar Temomedac

En behandlingssyklus med Temomedac varer i 28 dager.

De første fem dagene skal du ta Temomedac alene. Den daglige dosen avhenger av om du tidligere har fått kjemoterapi eller ikke.

Hvis du ikke er blitt behandlet med kjemoterapi tidligere, vil din første dose med Temomedac være 200 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig de første 5 dagene. Hvis du tidligere er blitt behandlet med kjemoterapi, vil din første dose med Temomedac være 150 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig de første 5 dagene.

Deretter vil det være 23 dager uten Temomedac. Dette blir tilsammen en 28 dagers behandlingssyklus.

Etter Dag 28 begynner neste syklus. Du vil igjen ta Temomedac en gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten Temomedac.

Før hver nye syklus vil blodet ditt bli testet for å se om dosen med Temomedac din trenger å justeres. På bakgrunn av resultatene fra blodprøvene dine kan legen tilpasse dosen din for neste syklus.

### Hvordan ta Temomedac

Ta den forskrevne dosen med Temomedac én gang daglig, helst til samme tid hver dag.

Ta kapslene på tom mage, dette kan f.eks. være minst én time før du har tenkt å spise frokost. Svelg kapslen(-e) hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpne, knuses eller tygges. Hvis en kapsel skades, la ikke pulveret innholdet komme i kontakt med hud, øyne eller nese. Hvis du får noe i øynene eller nesen ved et uhell, skyll det berørte området med vann.

Avhengig av den forskrevne dosen, kan det være du må ta flere kapsler samtidig, eventuelt med forskjellige styrker (innholdet av virkestoffet i mg). Farge og merking av kapselen er forskjellig for hver styrke (se tabellen nedenfor).

Styrke	Farge/merking
Temomedac 5 mg	to striper i grønt blekk på toppen og "T 5 mg" i grønt blekk på hoveddelen
Temomedac 20 mg	to striper i oransje blekk på toppen og "T 20 mg" i oransje blekk på hoveddelen
Temomedac 100 mg	to striper i rosa blekk på toppen og "T 100 mg" i rosa blekk på hoveddelen
Temomedac 140 mg	to striper i blått blekk på toppen og "T 140 mg" i blått blekk på hoveddelen
Temomedac 180 mg	to striper i rødt blekk på toppen og "T 180 mg" i rødt blekk på hoveddelen
Temomedac 250 mg	to striper i svart blekk på toppen og "T 250 mg" i svart blekk på hoveddelen

Du bør forsikre deg om at du fullstendig forstår og husker følgende:

- hvor mange kapsler du trenger å ta hver doseringsdag. Spør legen eller apoteket om de kan notere dette for deg (inkludert farge).
- hvilke dager som er dine doseringsdager.

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

Bruk alltid Temomedac slik legen har fortalt deg. Det er veldig viktig at du snakker med legen din eller apotek dersom du er usikker. Feilbruk av denne medisinen kan få alvorlige helsekonsekvenser.

### **Dersom du tar for mye av Temomedac**

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

### **Dersom du har glemt å ta Temomedac**

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

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

#### 4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt legen **umiddelbart** dersom du opplever følgende:

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

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

Andre rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor:

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

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

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

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

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

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

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Temomedac**

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

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold flasken tett lukket.

Informér apoteket hvis du oppdager forandringer i kapslenes utseende.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Temomedac**

- Virkestoff er temozolomid.  
*Temomedac 5 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 5 mg temozolomid.  
*Temomedac 20 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 20 mg temozolomid.  
*Temomedac 100 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 100 mg temozolomid.

*Temomedac 140 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 140 mg temozolomid.

*Temomedac 180 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 180 mg temozolomid.

*Temomedac 250 mg harde kapsler:* Hver kapsel inneholder 250 mg temozolomid.

- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold:

Vannfri laktose, natriumstivelseglykolat (type A), vannfri kolloidal silika, vinsyre, stearinsyre (se avsnitt 2 "Temomedac inneholder laktose").

Kapselskall (inkludert trykkfarge):

*Temomedac 5 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, indigokarmin (E 132), gult jernoksid (E 172)

*Temomedac 20 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, paraoransje (E 110)

*Temomedac 100 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172)

*Temomedac 140 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, indigokarmin (E 132)

*Temomedac 180 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, rødt jernoksid (E 172)

*Temomedac 250 mg harde kapsler:* gelatin, titandioksid (E 171), skjellakk, propylenglykol, svart jernoksid (E 172).

### **Hvordan Temomedac ser ut og innholdet i pakningen**

*Temomedac 5 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i grønt blekk og hoveddelen er merket med "T 5 mg" i grønt blekk.

*Temomedac 20 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i oransje blekk og hoveddelen er merket med "T 20 mg" i oransje blekk.

*Temomedac 100 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i rosa blekk og hoveddelen er merket med "T 100 mg" i rosa blekk.

*Temomedac 140 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i blått blekk og hoveddelen er merket med "T 140 mg" i blått blekk.

*Temomedac 180 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i rødt blekk og hoveddelen er merket med "T 180 mg" i rødt blekk.

*Temomedac 250 mg harde kapsler* har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel og topp. Toppen er merket med to striper i svart blekk og hoveddelen er merket med "T 250 mg" i svart blekk.

De harde kapslene til oral bruk utleveres i gyldenbrune glassflasker inneholdende 5 eller 20 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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