****

25. oktober 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Temozolomid ”Fair-Med”, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

27853

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Temozolomid ”Fair-Med”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 5 mg temozolomid.

Hver hård kapsel indeholder 20 mg temozolomid.

Hver hård kapsel indeholder 100 mg temozolomid.

Hver hård kapsel indeholder 140 mg temozolomid.

Hver hård kapsel indeholder 180 mg temozolomid.

Hver hård kapsel indeholder 250 mg temozolomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 5 mg hård kapsel indeholder 399,3 mg vandfri lactose.

Hver 20 mg hård kapsel indeholder 384,3 mg vandfri lactose.

Hver 100 mg hård kapsel indeholder 61,7 mg vandfri lactose.

Hver 140 mg hård kapsel indeholder 86,4 mg vandfri lactose.

Hver 180 mg hård kapsel indeholder 111,1 mg vandfri lactose.

Hver 250 mg hård kapsel indeholder 154,3 mg vandfri lactose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler.

5 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en grøn uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 5 påtrykt med sort tryksværte.

20 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en orange uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 20 påtrykt med sort tryksværte.

100 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en violet uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 100 påtrykt med sort tryksværte.

140 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en blå uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 140 påtrykt med sort tryksværte.

180 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en chokoladebrun uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 180 påtrykt med sort tryksværte.

250 mg: De hårde gelatinekapsler er størrelse 0 og har en hvid uigennemsigtig hætte/hvid uigennemsigtig bund med tallet 250 påtrykt med sort tryksværte.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Temozolomid ”Fair-Med” er indiceret til behandling af:

* voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme konkomitant med strålebehandling og herefter som monoterapi-behandling.
* børn fra 3 år, unge og voksne med malignt gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastisk astrocytoma, der får recidiv eller progression efter standardbehandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Temozolomid ”Fair-Med” bør kun ordineres af læger, der har erfaring med onkologisk behandling af hjernetumorer.

Antiemetisk behandling kan anvendes (se pkt. 4.4).

Dosering

*Voksne med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme*

Temozolomid ”Fair-Med” anvendes konkomitant med fokal strålebehandling (konkomitant fase) efterfulgt af op til 6 serier af temozolomid (TMZ) monoterapi (monoterapi-fase).

*Konkomitant fase*

TMZ indgives oralt i en dosis på 75 mg/m2 dagligt i 42 dage konkomitant med fokal strålebehandling (60 Gy indgivet i 30 fraktioner). Det anbefales ikke at foretage dosisreduktioner, men udskydelse eller seponering af TMZ-indgift bør overvejes hver uge i henhold til hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier. Indgift af TMZ kan fortsættes under den konkomitante periode på 42 dage (i op til 49 dage), hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

* absolut antal neutrofile (ANC) ≥ 1,5 x 109/l
* trombocyttal ≥ 100 x 109/l
* common toxicity criteria (CTC, kriterium for gradering af bivirkninger) ikke-hæmatologisk toksicitet ≤ Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning)

Under behandling bør en komplet blodundersøgelse foretages ugentligt. Indgift af TMZ bør afbrydes midlertidigt eller seponeres permanent under den konkomitante fase i henhold til de hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksicitetskriterier som angivet i Tabel 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabel 1. TMZ-doseringsafbrydelse eller seponering under*  *konkomitant strålebehandling og TMZ* | | |
| Toksicitet | TMZ-afbrydelsea | TMZ-seponering |
| Absolut antal neutrofile | ≥ 0,5 og < 1,5 x 109/l | < 0,5 x 109/l |
| Trombocyttal | ≥ 10 og < 100 x 109/l | < 10 x 109/l |
| CTC ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning) | CTC Grad 2 | CTC Grad 3 eller 4 |

a: Behandling med konkomitant TMZ kan fortsættes, når alle de følgende betingelser er opfyldt: Absolut antal neutrofile ≥ 1,5 x 109/l; trombocyttal ≥ 100 x 109/l; CTC ikke-hæmatologisk toksicitet ≤ Grad 1 (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning).

*Monoterapi-fase*

Fire uger efter fuldført TMZ + strålebehandling indgives TMZ i op til 6 serier af monoterapibehandling. Dosis i serie 1 (monoterapi) er 150 mg/m2 én gang dagligt i 5 dage efterfulgt af 23 dage uden behandling. Ved begyndelsen af serie 2 øges dosis til 200 mg/m2, hvis CTC ikke-hæmatologisk toksicitet for serie 1 er Grad ≤ 2 (undtagen for alopeci, kvalme og opkastning), absolut antal neutrofile (ANC) er ≥ 1,5 x 109/l og trombocyttal er ≥ 100 x 109/l. Hvis dosen ikke blev forøget ved serie 2, bør stigning ikke ske i de følgende serier. Når dosis en gang er steget, bibeholdes den på 200 mg/m2 per dag i de første 5 dage af hver følgende serie, undtagen hvis der forekommer toksicitet. Dosisreduktioner og seponeringer under monoterapi-fasen bør ske i henhold til Tabel 2 og 3.

Under behandlingen bør en komplet blodundersøgelse foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis af TMZ). Dosis bør reduceres eller indgiften seponeres i henhold til Tabel 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabel 2. TMZ dosistrin for monoterapi-behandling* | | |
| Dosistrin | TMZ dosis  (mg/m2/dag) | Bemærkninger |
| -1 | 100 | Reduktion på grund af tidligere toksicitet |
| 0 | 150 | Dosis under serie 1 |
| 1 | 200 | Dosis under serie 2-6 ved fravær af toksicitet |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabel 3. TMZ dosisreduktion eller seponering under monoterapi-behandling* | | |
| Toksicitet | Reduce TMZ by 1 dose levela | Seponer TMZ |
| Absolut antal neutrofile | < 1,0 x 109/l | Se fodnote b |
| Trombocyttal | < 50 x 109/l | Se fodnote b |
| CTC ikke-hæmatologisk toksicitet  (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning) | CTC Grad 3 | CTC Grad 4b |

a: TMZ dosistrin er anført i Tabel 2.

b: TMZ skal seponeres, hvis:

• dosistrin -1 (100 mg/m2) fortsat resulterer i uacceptabel toksicitet

• den samme Grade 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (undtagen for alopeci, kvalme, opkastning) vender tilbage efter dosisreduktion.

*Voksne og børn fra 3 år med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom:*

En behandlingsserie består af 28 dage. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, indgives TMZ oralt i en dosis på 200 mg/m2 én gang dagligt i de første 5 dage efterfulgt af en 23-dages behandlingspause (i alt 28 dage). Til patienter, som tidligere er behandlet med kemoterapeutika, er den initiale dosis 150 mg/m2 én gang dagligt stigende i den anden serie til 200 mg/m2 én gang dagligt i 5 dage, såfremt der ikke er hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4).

*Særlige patientgrupper*

*Pædiatrisk population*

Hos patienter fra 3 år bør TMZ kun bruges ved recidiverende eller progressivt malignt gliom. Erfaring hos disse børn er meget begrænset (se pkt. 4.4 og 5.1). TMZ's sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

TMZ’s farmakokinetik var sammenlignelig for patienter med normal leverfunktion og patienter med let til moderat leverinsufficiens. Der er ingen data for indgift af TMZ til patienter med svær leverinsufficiens (Child’s Class C) eller med nedsat nyrefunktion. Baseret på TMZ’s farmakokinetiske egenskaber er det usandsynligt, at dosisreduktion er påkrævet hos patienter med svær leverinsufficiens eller hvilken som helst grad af nyreinsufficiens. Forsigtighed bør imidlertid udvises, når TMZ gives til disse patienter.

*Ældre patienter*

På baggrund af en analyse af populationsfarmakokinetikken for patienter mellem 19-78 år er TMZ-clearance ikke afhængig af alder. Ældre patienter (> 70 år) ser dog ud til at have øget risiko for udviklingen af neutropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

Temozolomid ”Fair-Med” bør indtages fastende.

Kapslerne skal sluges hele med et glas vand og må ikke åbnes eller tygges.

Hvis opkastning forekommer, efter dosis er indtaget, skal en anden dosis ikke indtages samme dag.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for dacarbazin (DTIC).

Svær myelosuppression (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Meningoencephalitis herpetica

Efter markedsføring er der observeret tilfælde af meningoencephalitis herpetica (herunder dødsfald) hos patienter, der fik TMZ i kombination med radioterapi, herunder tilfælde af samtidig administration af steroider.

Opportunistiske infektioner og reaktivering af infektioner

Der er set opportunistiske infektioner (såsom *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse) og reaktivering af infektioner (såsom HBV, CMV) under behandling med TMZ (se pkt. 4.8).

*Pneumocystis jirovecii*-lungebetændelse

Patienter, som fik konkomitant TMZ og strålebehandling i en pilotundersøgelse af det længerevarende 42 dages-program, viste sig at have særlig risiko for at udvikle *Pneumocystis jirovecii*-lungebetændelse (PCP). Forebyggende behandling mod PCP er derfor påkrævet for alle patienter, der får konkomitant TMZ og strålebehandling i 42 dages regime (med højst 49 dage) uafhængigt af lymfocyttal. Hvis der forekommer lymfopeni, skal de fortsætte den forebyggende behandling, indtil bedring af lymfopeni til grad ≤ 1.

Der kan være en højere forekomst af PCP, når TMZ anvendes i et længere dosisregime. Uanset regime bør alle patienter, der får TMZ, især patienter der får steroider, følges nøje for udvikling af PCP. Der er set dødelig respirationsinsufficiens hos patienter, som fik TMZ, især i kombination med dexamethason eller andre steroider.

HBV

Der er blevet rapporteret om hepatitis forårsaget af hepatitis B-virus (HBV)-reaktivering, som i nogle tilfælde medførte døden. Eksperter i leversygdomme skal konsulteres før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (inklusive patienter med aktiv sygdom). Under behandlingen skal patienterne monitoreres og behandles hensigtsmæssigt.

Hepatotoksicitet

Der er rapporteret om leverskade, herunder letalt leversvigt, hos patienter, der er blevet behandlet med TMZ (se pkt. 4.8). Der bør foretages baseline-leverfunktionsprøver før initiering af behandling. Hvis disse er unormale, bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet før initiering af temozolid-behandling herunder risikoen for letalt leversvigt. Hos patienter, der behandles med en 42-dages cyklus, bør leverfunktionsprøverne gentages midtvejs i denne cyklus. Hos alle patienter bør der foretages leverfunktionsprøver efter hver cyklus. Hos patienter med signifikant unormal leverfunktion bør lægen vurdere fordel/risiko-forholdet ved fortsat behandling. Levertoksicitet kan forekomme flere uger eller mere efter sidste behandling med temozolomid.

Malignitet

I meget sjældne tilfælde har der også været observeret myelodysplastisk syndrom og sekundær malignitet, inklusive myeloid leukæmi (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling

Kvalme og opkastning er meget almindeligt i forbindelse med TMZ.

Antiemetisk behandling kan anvendes før eller efter indgiften af TMZ.

*Voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme*

Antiemetisk forebyggelse anbefales før den initiale dosis af den konkomitante fase, og det anbefales kraftigt under monoterapi-fasen.

*Patienter med tilbagevendende eller progressivt malignt gliom*

Patienter, der har haft alvorlige (grad 3 eller 4) opkastninger i tidligere behandlingsserier, kan have behov for antiemetisk behandling.

Laboratorieparametre

Patienter, der er blevet behandlet med TMZ, kan opleve myelosuppression, inklusive vedvarende pancytopeni, hvilket kan resultere i aplastisk anæmi, som i visse tilfælde har haft dødeligt udfald. I nogle tilfælde vanskeliggøres vurderingen af samtidig eksponering for lægemidler, der er associeret med aplastisk anæmi, herunder carbamazepin, phenytoin, og sulfamethoxazole/trimethoprim. Forud for dosering skal følgende laboratorieparametre være opfyldte: ANC ≥ 1,5 x 109/l og trombocyttal ≥100 x 109/l. En fuldstændig blodtælling skal foretages på dag 22 (21 dage efter den første dosis) eller inden for 48 timer herefter, og ugentligt indtil ANC > 1,5 x 109/l og trombocyttallet > 100 x 109/l. Hvis ANC falder til < 1,0 x 109/l, eller trombocyttallet er < 50 x 109/l i en behandlingsserie, skal næste behandlingsserie reduceres med et dosisniveau (se pkt. 4.2). Dosisniveauerne omfatter 100 mg/m2, 150 mg/m2 og 200 mg/m2. Den lavest anbefalede dosis er 100 mg/m2.

Pædiatrisk population

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af TMZ til børn under 3 år. Erfaring med ældre børn og unge er meget begrænset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ældre patienter (> 70 år)

Ældre patienter synes at have større risiko for at udvikle neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med yngre patienter. Derfor bør der udvises speciel omhu, når TMZ gives til ældre patienter.

Mandlige patienter

Mænd, der behandles med TMZ, frarådes at gøre nogen gravid i op til 6 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling (se pkt. 4.6).

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige sygdomme med galaktose-intolerance, total laktase-mangel eller glukose-galaktose-malabsorption bør derfor ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I et separat fase I-studie resulterede indtagelse af TMZ sammen med ranitidin ikke i ændringer i absorptionsgraden af temozolomid eller eksponeringen over for dets aktive metabolit monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC).

Indtagelse af TMZ med føde resulterede i et 33 % fald i Cmax og et 9 % fald i arealet under kurven (AUC). Da det ikke kan udelukkes, at ændringen i Cmax er klinisk signifikant, bør Temozolomid ”Fair-Med” indgives uden føde.

På basis af en analyse af populationsfarmakokinetik i fase II-undersøgelser, ændrede samtidig anvendelse af dexamethason, prochlorperazin, phenytoin, carbamazepin, ondansetron, H2-receptorantagonister eller phenobarbital ikke udskillelsen af TMZ. Samtidig indtagelse af valproat var forbundet med et lille, men statistisk signifikant fald i TMZ-clearance.

Ingen undersøgelser er udført for at bestemme TMZ’s effekt på metabolisering eller elimination af andre lægemidler. Da TMZ imidlertid ikke metaboliseres i leveren samt udviser lav proteinbinding, er det usandsynligt, at det vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Anvendelse af TMZ i kombination med andre myelosuppresserende lægemidler kan øge risikoen for myelosuppresion.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse til gravide. I prækliniske undersøgelser udført på rotter og kaniner med doser på 150 mg/m2 TMZ blev teratogenicitet og/eller føtal toksicitet påvist (se pkt. 5.3). Temozolomid ”Fair-Med” bør ikke anvendes til gravide kvinder. Hvis anvendelse under graviditet overvejes, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om TMZ udskilles i human mælk; amning bør derfor afbrydes, under behandling med TMZ.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anbefales at anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandling med TMZ.

Mandlig fertilitet

TMZ kan have genotoksiske virkninger. Mænd, der behandles med TMZ, bør derfor frarådes at gøre nogen gravid i op til 6 måneder efter at have modtaget den sidste dosis. Desuden anbefales det at søge råd med hensyn til kryokonservering af sædvæske før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet efter behandling med TMZ.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

På grund af træthed og søvnighed påvirker TMZ i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Erfaringer fra kliniske undersøgelser.

Hos patienter behandlet med TMZ i kliniske studier var de hyppigste bivirkninger: kvalme, opkastning, obstipation, anoreksi, hovedpine, træthed, kramper og udslæt. De fleste hæmatologiske bivirkninger blev rapporteret som værende almindelige; hyppighed af grad 3-4 laboratoriefund er angivet efter tabel 4.

Hos patienter med tilbagevendende eller progressivt gliom var kvalme (43 %) og opkastning (36 %) oftest grad 1 eller 2, (0-5 opkastningsepisoder inden for 24 timer) og ophørte enten af sig selv eller kunne let kontrolleres med kvalmestillende standardbehandling. Hyppigheden af alvorlig kvalme og opkastning var 4 %.

Bivirkningstabel

|  |  |
| --- | --- |
| *Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med temozolomid* | |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Almindelig: | Infektioner, herpes zoster, faryngitisa, oral candidiasis |
| Ikke almindelig: | Opportunistiske infektioner (inklusive PCP), sepsis†, meningoencephalitis herpetica†, CMV-infektion, reaktivering af CMV, hepatitis B-virus†, *herpes simplex*,  reaktivering af infektion, sårinfektion, gastroenteritisb |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer** | |
| Ikke almindelig: | Myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligne  lidelser, inklusive myeloid leukæmi |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Almindelig: | Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni,  lymfopeni, leukopeni, anæmi |
| Ikke almindelig: | Længerevarende pancytopeni, aplastisk anæmi†,  pancytopeni, petekkier |
| **Immunsystemet** | |
| Almindelig: | Allergisk reaktion |
| Ikke almindelig: | Anafylaksi |
| **Det endokrine system** | |
| Almindelig: | Cushingoide symptomerc |
| Ikke almindelig: | Diabetes insipidus |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget almindelig: | Anoreksi |
| Almindelig: | Hyperglykæmi |
| Ikke almindelig: | Hypokaliæmi, forhøjet alkalisk fosfatase |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig: | Agitation, amnesi, depression, angst, forvirring, insomni |
| Ikke almindelig: | Ændret opførsel, emotionel labilitet, hallucination, apati |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig: | Kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hovedpine |
| Almindelig: | Ataksi, nedsat balanceevne, nedsat kognitiv funktionsevne, nedsat koncentrationsevne, bevidsthedssvækkelse, svimmelhed, hypoæstesi, nedsat hukommelse, neurologisk lidelse, neuropatid, paræstesi,  søvnighed, taleforstyrrelse, smagsforstyrrelse, tremor |

|  |  |
| --- | --- |
| Ikke almindelig: | Status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal lidelse,  parosmi, unormal gang, hyperæstesi, føleforstyrrelse, abnorm koordinationsevne |
| **Øjne** | |
| Almindelig: | Hemianopsi, sløret syn, synslidelsee, synsfeltdefekt,  dobbeltsyn, øjensmerte |
| Ikke almindelig: | Nedsat synsskarphed, tørre øjne |
| **Øre og labyrint** | |
| Almindelig: | Døvhedf, vertigo, tinnitus, ørepineg |
| Ikke almindelig: | Nedsat hørelse, lydoverfølsomhed,  mellemørebetændelse |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig: | Hjertebanken |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig: | Blødning, lungeemboli, dyb venøs trombose,  hypertension |
| Ikke almindelig: | Hjerneblødning, rødmen, hedestigninger |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig: | Lungebetændelse, dyspnø, sinusitis, bronchitis, hoste,  øvre luftvejsinfektion |
| Ikke almindelig: | Respirationsinsufficiens†, interstitiel  pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, næsetæthed |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig: | Diarré, obstipation, kvalme, opkastning |
| Almindelig: | Stomatitis, abdominalsmerterh, dyspepsi, dysfagi |
| Ikke almindelig: | Adominal distension, fækal inkontinens, gastrointestinal  lidelse, hæmorroider, mundtørhed |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig: | Leversvigt†, leverskade, hepatitis, kolestase,  hyperbilirubinæmi |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget almindelig: | Udslæt, alopeci |
| Almindelig: | Erytem, tør hud, pruritus |
| Ikke almindelig: | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudeksfoliering,  lysoverfølsomhedsreaktion, urticaria, eksantem, dermatitis, øget svedtendens, unormal pigmentering |
| Ikke kendt: | Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig: | Myopati, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerter,  muskuloskeletale smerter, myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig: | Øget vandladningsfrekvens, urininkontinens |
| Ikke almindelig: | Dysuri |

|  |  |
| --- | --- |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Ikke almindelig: | Vaginal blødning, menoragi, amenorré, vaginitis, brystsmerter, impotens |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget almindelig: | Træthed |
| Almindelig: | Feber, influenzalignende symptomer, asteni, alment ubehag, smerter, ødem, perifert ødemi |
| Ikke almindelig: | Forværret tilstand, rigor, ansigtsødem, misfarvet tunge, tørst, tandlidelse |
| **Undersøgelser** | |
| Almindelig: | Forhøjede leverenzymerj, vægttab, vægtøgning |
| Ikke almindelig: | Forhøjet gamma-glutamyltransferase |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | |
| Almindelig: | Stråleskaderk |

a Inkluderer faryngitis, faryngitis i næsesvælget, streptokok faryngitis

b Inkluderer gastroenteritis, viral gastroenteritis

c Inkluderer Cushingoide symptomer, Cushings syndrom

d Inkluderer neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati

e Inkluderer synsnedsættelse, øjensygdom

f Inkluderer døvhed, bilateral døvhed, neurosensorisk døvhed, unilateral døvhed

g Inkluderer øresmerter, ubehag i øret

h Inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag

i Inkluderer perifert ødem, perifer hævelse

j Inkluderer forhøjet leverfunktionstest, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzymer

k Inkluderer stråleskader, stråleskader på huden

† Inkluderer tilfælde med dødelig udgang

*Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme*

*Laboratorieresultater*

Myelosuppression (neutropeni og trombocytopeni), som er en kendt dosisbegrænsende toksicitet for de fleste cytotoksiske stoffer, inklusive TMZ, blev observeret. Når unormale laboratorieværdier og bivirkninger blev slået sammen på tværs af konkomitante og monoterapi-behandlingsfaser, blev Grad 3- eller Grad 4-neutrofilabnormaliteter inklusive neutropeni-bivirkninger set hos 8 % af patienterne. Grad- 3 eller Grad 4-trombocytabnormaliteter, inklusive trombocytopeni-bivirkninger blev set hos 14 % af patienterne, der fik TMZ.

*Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom*

*Laboratorieresultater*

Grad 3- eller 4-trombocytopeni og neutropeni forekom hos henholdsvis 19 % og 17 % af patienterne behandlet for malignt gliom. Dette medførte hospitalisering og/eller seponering af TMZ hos henholdsvis 8 % and 4 % af patienter med gliom. Myelosuppression var forudsigelig (sædvanligvis inden for de første få serie med nadir mellem dag 21 og dag 28), og bedring indtraf hurtigt, sædvanligvis inden for 1-2 uger. Der sås ingen tegn på kumulativ myelosuppression. Tilstedeværelsen af trombocytopeni kan øge risiko for blødning, og tilstedeværelsen af neutropeni eller leukopeni kan øge risiko for infektion.

*Køn*

I et observationsmateriale fra farmakokinetisk analyse af kliniske undersøgelser var erfaringen, at der var 101 kvindelige og 169 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir neutrophiltallet forelå, og 110 kvindelige og 174 mandlige forsøgspersoner, for hvem nadir blodpladetallet forelå. Der var større hyppighed af Grad 4-neutropeni (ANC < 0,5 x 109/l), 12 % *vs.* 5 %, og thrombocytopeni (< 20 x 109/l), 9 % *vs.* 3 %, hos kvinder *vs*. mænd i det første terapiforløb. I et gentaget glioma datasæt med 11 400 forsøgspersoner forekom Grad 4-neutropeni hos 8 % af de kvindelige *vs.* 4 % af de mandlige forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 8 % af de kvindelige *vs.* 3 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb. I en undersøgelse med 288 forsøgspersoner med nyligt diagnosticeret multiform glioblastom forekom Grad 4-neutropeni hos 3 % af de kvindelige *vs.* 0 % af de mandlige forsøgspersoner og Grad 4-thrombocytopeni hos 1 % af de kvindelige *vs.* 0 % af de mandlige forsøgspersoner i det første terapiforløb

Pædiatrisk population

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 3-18 år) med recidiverende hjernestamme gliom eller recidiverende astrocytom af høj grad i et regime, der administreres dagligt i 5 dage hver 28. dag. Selv om data er begrænsede, forventes tolerancen hos børn at være den samme som hos voksne. TMZ's sikkerhed hos børn under 3 år er ikke klarlagt.

Erfaring efter markedsføring:

Følgende yderligere alvorlige bivirkninger er identificeret efter markedsføring:

|  |  |
| --- | --- |
| *Tabel 6. Opsummering af bivirkninger, der er indberettet med temozolomid efter markedsføring\** | |
|  | |
| **Infektioner og parasitære sygdomme\*** | |
| Ikke almindelig: | Cytomegalovirusinfektion, reaktivering af infektionsåsom cytomegalovirus, hepatitis B-virus†, Meningoencephalitis herpetica (herunder tilfælde med dødelig udgang) |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Meget sjælden: | Længerevarende pancytopeni, aplastisk anæmi† |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer** | |
| Meget sjælden: | Myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligne lidelser, inklusive myeloid leukæmi |
| **Det endokrine system\*** | |
| Ikke almindelig: | Diabetes insipidus |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Meget sjælden: | Interstitiel pneumonitis/pneumonitis, lungefibrose, respirationsinsufficiens† |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt: | Forhøjede leverenzymer, hyperbilirubinæmi, kolestase, hepatitis, leverskade, leversvigt† |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget sjælden: | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom |

† Inklusive tilfælde med dødelig udgang

\* Hyppigheden er estimeret på basis af relevante kliniske undersøgelser.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Doser på 500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m2 (total dosis pr serie over 5 dage) er blevet vurderet klinisk hos patienter. Den dosisbegrænsende toksicitet var hæmatologisk og blev rapporteret med en hvilken som helst dosis, men forventes at være alvorligere ved højere doser. Én patient har taget en overdosis på 10.000 mg (total dosis i en enkelt serie over 5 dage), og de rapporterede bivirkninger var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvigt og dødsfald. Der er rapporter på patienter, som har taget den anbefalede dosis i mere end behandlingen på 5 dage (op til 64 dage) med rapporterede bivirkninger, som inkluderede knoglemarvssuppression med eller uden infektion, i nogle tilfælde alvorlige og langvarige og resulterende i dødsfald. I tilfælde af en overdosis, er hæmatologisk vurdering nødvendig. Understøttende forholdsregler bør gives efter behov.

**4.10 Udlevering**

BEGR

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L01A X03. Antineoplastiske midler - Andre alkylerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen, der hurtigt omdannes kemisk ved fysiologisk pH til det aktive monomethyltriazenoimidazolcarboxamid (MTIC). MTIC’s cytotoksiske effekt formodes primært at skyldes alkyleringen ved O6-positionen i guanin med ledsagende alkylering ved N7-positionen. Cytotoksiske læsioner, der udvikles efterfølgende, synes at involvere aberrant reparation af methyladduktet.

Klinisk virkning og sikkerhed

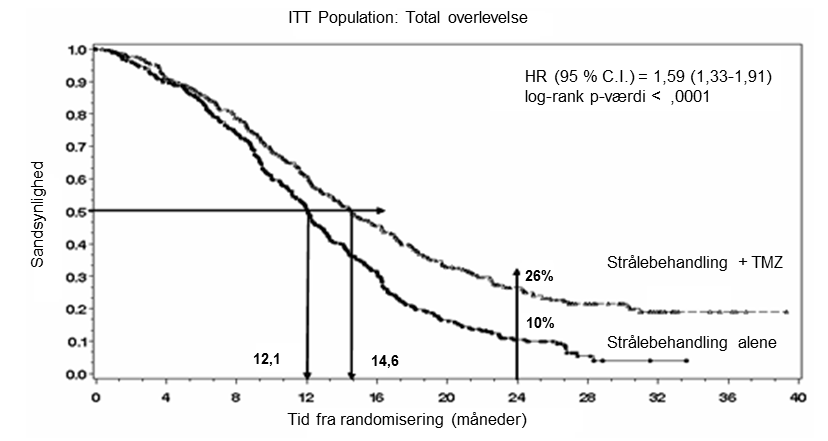
*Nydiagnosticeret glioblastoma multiforme*

Et samlet antal patienter på 573 blev randomiseret til at få enten TMZ + strålebehandling (n = 287) eller strålebehandling alene (n = 286). Patienter, der var i den gruppe, der modtog TMZ + strålebehandling, fik konkomitant TMZ (75 mg/m2) én gang dagligt, begyndende den første strålebehandlingsdag indtil den sidste strålebehandlingsdag, i 42 dage (med højst 49 dage). Dette blev efterfulgt af monoterapi med TMZ (150-200 mg/m2) på dag 1-5 i hver 28-dags-serie i op til 6 serier, startende 4 uger efter afsluttet strålebehandling. Patienter i kontrolgruppen fik strålebehandling alene. *Pneumocystis jirovecii-*pneumoni (PCP) forebyggende behandling var påkrævet under strålebehandling og konkomitant TMZ behandling.

TMZ blev givet som salvage-behandling i opfølgningsfasen hos 161 patienter af 282 (57 %) i armen med strålebehandling alene, og 62 patienter af 277 (22 %) i armen med TMZ + strålebehandling.

Risiko forholdene (HR) for den totale overlevelse var 1,59 (95 % CI for HR = 1,33-1,91) med en logrank p < 0,0001 til fordel for TMZ-gruppen. Den estimerede sandsynlighed for at overleve 2 år eller mere (26 % *vs.* 10 %) er højere for gruppen med strålebehandling + TMZ. Supplement med konkomitant TMZ til strålebehandling, efterfulgt af TMZ monoterapi i behandlingen af patienter med nydiagnosticeret glioblastoma multiforme viste en statistisk signifikant forbedret total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene (Figur 1).

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



Resultaterne fra undersøgelsen var ikke konsistente i undergruppen af patienter med dårlig præstations status (WHO PS = 2, n = 70), hvor total overlevelse og tid til progression var ens for de to grupper. Der syntes imidlertid ikke at forekomme nogen uacceptable risici i denne patientgruppe.

*Tilbagevendende eller progressivt malignt gliom*

Data for klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), der progredierer eller recidiverer efter kirurgi og strålebehandling, var baseret på to kliniske undersøgelser med oral TMZ. Den ene var en ikke-sammenlignende undersøgelse hos 138 patienter (29 % fik tidligere kemoterapi), og den anden var en randomiseret aktiv-kontrolleret undersøgelse med TMZ versus procarbazin hos i alt 225 patienter (67 % fik tidligere behandling med nitrosurea baseret kemoterapi). I begge undersøgelser var det primære grænsepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) defineret ved MRI-scanning eller neurologisk forværring. I den ikke-randomiserede undersøgelse var PFS efter 6 måneder 19 %, median progressiv overlevelse var 2,1 måneder, og median samlet overlevelse 5,4 måneder. Den objektive responsrate (ORR) baseret på MRI scanninger var 8 %.

I den randomiserede aktive kontrollerede undersøgelse var 6 måneders PFS signifikant større for TMZ end for procarbazin (henholdsvis 21 % versus 8 % - chi-square p = 0,008) med median PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank p = 0,33). Den mediane overlevelse var 7,34 og 5,66 måneder for henholdsvis TMZ og procarbazin (log rank p = 0,33). Efter 6 måneder var andelen af overlevende patienter signifikant større i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med procarbazingruppen (44 %) (chi-square p = 0,019). Hos patienter med tidligere kemoterapi, blev en forbedring registreret hos patienter med en KPS ≥ 80.

Data for tiden til forværring af neurologisk status var bedre for TMZ end for procarbazin, ligesom data for tiden til forværring af performance (reduktion til en KPS på < 70 eller en reduktion på mindst 30 points). Median-tiden til progression af disse endpoints varierede fra at være 0,7 til 2,1 måneder længere for TMZ end for procarbazin (log rank p = < 0,01 til 0,03).

*Tilbagevendende anaplastisk astrocytoma*

I en multicenter, prospektiv fase II-undersøgelse, der vurderede sikkerhed og effekt af oral TMZ i behandlingen af patienter med anaplastisk astrocytoma ved første relaps, var 6 måneders PFS 46 %. Den mediane PFS var 5,4 måneder. Median samlet overlevelse var 14,6 måneder. Responsrate, baseret på den centrale reviewers vurdering, var 35 % (13 CR og 43 PR) for intent-to-treat populationen (ITT) n = 162. Stabil sygdom blev rapporteret hos 43 patienter. Den 6-måneders hændelses-frie overlevelse for ITT populationen var 44 % med en median event-fri overlevelse på 4,6 måneder, hvilket var i lighed med resultaterne for den progressionsfri overlevelse. For populationen med vurderbar histologi var resultaterne for effekten tilsvarende. Opnåelse af radiologisk objektivt respons eller opretholdelse af progressionsfri status var kraftigt forbundet med opretholdt eller forbedret livskvalitet.

*Pædiatrisk population*

Oral TMZ er undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 3-18 år) med tilbagevendende hjernestamme-gliom eller tilbagevendende svær astrocytom. TMZ blev givet daglig i 5 dage hver 28. dag. Tolerancen over for TMZ er som hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stof, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), et kendt mellemprodukt i purin- og nucleinsyrebiosyntesen, og til methylhydrazin, som menes at være det aktive alkylerende stof. Cytotoksiciteten af MTIC menes primært at skyldes alkyleringen af DNA hovedsageligt ved O6- og N7- positionerne i guanin. I forhold til AUC af TMZ er eksponeringen til MTIC og AIC henholdsvis ~ 2,4 % og 23 %. *In vivo* var t½ for MTIC 1,8 timer som for TMZ.

Absorption

Efter oral administration til voksne absorberes TMZ hurtigt, og aksimalkoncentrationerne opnås allerede efter 20 minutter (gennemsnitstider mellem 0,5 og 1,5 time). Efter oral administration af 14C-mærket TMZ var den gennemsnitlige fækale udskillelse af 14C over 7 dage 0,8 %, hvilket tyder på fuldstændig absorption.

Distribution

TMZ har en lav proteinbinding (10 % til 20 %) og forventes derfor ikke at interagere med stærkt proteinbundne stoffer. PET-undersøgelser hos mennesker samt prækliniske data tyder på, at TMZ hurtigt passerer blodhjernebarrieren og er til stede i CSF. CSF-penetration blev bekræftet hos en patient; CSF-eksponering baseret på AUC for TMZ var cirka 30 % i forhold til plasma, hvilket er konsistent med data fra dyr.

Elimination

Plasmahalveringstiden (t½) er ca. 1,8 timer. Den vigtigste eliminationsvej for 14C er renal udskillelse. Efter oral administration genfindes cirka 5 % til 10 % af dosis uomdannet i urinen over 24 timer, og resten udskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) eller uidentificerede polære metabolitter. Plasmakoncentrationen er dosisafhængig. Plasmaclearance, fordelingsvolumen og halveringstid er uafhængige af dosis.

Særlige patientgrupper

Ved analyse af populationsbaseret farmakokinetik for TMZ blev det fundet, at plasma-TMZ-clearance var uafhængig af alder, nyrefunktion og tobaksforbrug. I en separat farmakokinetikundersøgelse var plasmafarmakokinetikprofilen hos patienter med let til moderat leverinsufficiens sammenlignelig med profilen for patienter med normal leverfunktion. Børn havde en højere AUC end voksne patienter. Den maksimalt tolererede dosis (MTD) var 1.000 mg/m2 pr. serie for både børn og voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Enkelt-serie (5-dages dosering, 23 dages behandlingspause) og 3- og 6-cycli toksicitetsundersøgelser blev udført på rotter og hunde. De primære målorganer for toksicitet omfattede knoglemarven, det lymforetikulære system, testes, mave-tarmkanalen og ved højere doser, der var dødelige hos 60 % til 100 % af de undersøgte rotter og hunde, forekom degeneration af retina. Størstedelen af toksiciteten viste tegn på at være reversibel med undtagelse af bivirkningerne på det mandlige reproduktionssystem og retina degenerationen. Da de pågældende doser for retina degenerationen imidlertid lå i området for de dødelige doser, og ingen lignende effekt er set i kliniske undersøgelser, blev dette fund ikke betragtet som værende klinisk relevant.

TMZ er et embryotoksisk, teratogent og genotoksisk alkylerende stof. TMZ er mere toksisk for rotter og hunde end for mennesker, og den kliniske dosis nærmer sig den mindste letale dosis hos rotter og hunde. Det dosisrelaterede fald i leukocyt- og trombocyttal synes at være følsomme markører for toksicitet. Forskellige neoplasier, omfattende brystcancer, keratoacanthom i huden og basalcelleadenom, fandtes i en undersøgelse omfattende 6-cycli på rotter, mens der ikke sås tumorer eller præneoplastiske forandringer i undersøgelser på hunde. Rotter synes at være særligt følsomme over for de onkogene virkninger af TMZ med forekomst af de første tumorer inden for 3 måneder efter dosisstart. Denne latensperiode er meget kort selv for et alkylerende stof.

Resultaterne af Ames/Salmonella og Human Perifer Blod Lymfocyt (HPBL) kromosomaberrationtest viste et positivt mutagenicitetsresultat.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

lactose, vandfri

silica kolloid, vandfri

natriumstivelsesglycolat (type A)

vinsyre

stearinsyre

Kapselskal, str. 0:

5 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

gul jernoxid (E 172)

indigotin – FD&C blå 2 (E132)

20 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

rød jernoxid (E 172)

gul jernoxid (E 172)

100 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

rød jernoxid (E 172)

indigotin – FD&C blå 2 (E 132)

140 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

indigotin – FD&C blå 2 (E 132)

180 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

rød jernoxid (E 172)

sort jernoxid (E 172)

gul jernoxid (E 172)

250 mg:

gelatine

titandioxid (E 171)

Tryksværte,

sort blæk:

shellac

propyleneglycol

renset vand

natrium-ammoniak-opløsning

kaliumhydroxid

sort jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

HDPE-beholder: 2 år

Breve: 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg og 250 mg: 24 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

HDPE-beholder:

Opbevares under 30°C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

Hold beholderen tæt tillukket.

Brev:

5 mg, 20 mg: Opbevares under 25°C.

100 mg, 140 mg, 180 mg og 250 mg: Opbevares under 30°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Børnesikret beholder i form af en hvid uigennemsigtige høj-densitet polyethylen-beholder med børnesikret polypropylen-lukning, polyesterbevikling og dessikant, indeholdende 5 kapsler.

Brevene består af papir på lineær lav-densitet polyethylen (yderste lag), aluminium og ethylenakrylsyre copolymer (inderste lag). Hvert brev indeholder 1 hård kapsel og er pakket i en papkarton.

Kartonen indeholder 5 eller 20 hårde kapsler, som individuelt er forseglet i breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kapslerne må ikke åbnes. Hvis en kapsel ødelægges, skal hud- og slimhindekontakt med det pulveragtige indhold undgås. Hvis Temozolomid ”Fair-Med” kommer i kontakt med hud eller slimhinder bør området straks vaskes grundigt med sæbe og vand.

Patienter skal rådes til at opbevare kapslerne utilgængeligt og ude af syne for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødbringende for børn.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fair-Med Healthcare GmbH

Planckstr. 13

22765 Hamburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 48835

20 mg: 48836

100 mg: 48837

140 mg: 48838

180 mg: 48839

250 mg: 48840

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. oktober 2020