

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg temozolomid.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml infusjonsvæske, oppløsning, 2,5 mg temozolomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 55,2 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Temodal 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

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

Antiemetisk behandling kan gis (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

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

Samtidig fase

TMZ gis i en dose på 75 mg/m² daglig i 42 dager samtidig med fokal strålebehandling (60 Gy gitt som 30 fraksjoner). Ingen dosereduksjoner er anbefalt, men utsatt eller avsluttet administrering av TMZ bør avgjøres ukentlig i henhold til hematologiske og ikke-hematologiske toksisitetskriterier.

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

- antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- antall trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) ikke-hematologisk toksisitet \leq Grad 1 (unntatt alopeci, kvalme og oppkast).

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

<i>Tabell 1. Opphold eller avslutning av TMZ-dosering under samtidig TMZ- og strålebehandling</i>		
Toksisitet	TMZ opphold ^a	TMZ avslutning
Antall nøytrofile granulocytter	$\geq 0,5$ og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antall trombocytter	≥ 10 og $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ikke-hematologisk toksisitet (unntatt alopeci, kvalme, oppkast)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 eller 4

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

Monoterapifase

Fire uker etter avsluttet samtidig fase med TMZ + RT, gis TMZ i opp til 6 sykluser som monoterapibehandling. Dose i Syklus 1 (monoterapi) er 150 mg/m^2 én gang daglig i 5 dager etterfulgt av 23 dager uten behandling. Når Syklus 2 starter økes dosen til 200 mg/m^2 hvis CTC ikke-hematologisk toksisitet for Syklus 1 er Grad ≤ 2 (unntatt alopeci, 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^2 pr. dag de første 5 dagene av hver påfølgende syklus hvis ikke toksisitet inntreffer. Dosereduksjoner og avslutning av behandling i løpet av monoterapifasen skal gjøres i henhold til Tabell 2 og 3.

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

<i>Tabell 2. TMZ dosenivå for monoterapibehandling</i>		
Dosenivå	TMZ-dose (mg/m ² /dag)	Kommentar
-1	100	Reduksjon for tidligere toksisitet
0	150	Dose i løpet av Syklus 1
1	200	Dose i løpet av Syklusene 2-6 uten toksisitet

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

a: TMZ dosenivåer er oppført i Tabell 2.

b: TMZ skal avsluttes hvis:

- dosenivå -1 (100 mg/m²) fortsatt resulterer i uakseptabel toksisitet
- den samme Grad 3 ikke-hematologiske toksisiteten (unntatt alopesi, kvalme, oppkast) dukker opp igjen etter dosereduksjon.

Voksne pasienter og barn som er 3 år eller eldre med residiverende eller progressive maligne gliomer:

En behandlingssyklus varer i 28 dager. Hos pasienter som tidligere ikke har blitt behandlet med kjemoterapi, gis TMZ i en dose på 200 mg/m² én gang daglig de første 5 dagene etterfulgt av 23 behandlingssyklusfrie dager (totalt 28 dager). For pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi, er den initiale dosen 150 mg/m² én gang daglig som deretter økes i den andre syklusen til 200 mg/m² én gang daglig i 5 dager hvis hematologisk toksisitet ikke foreligger (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

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

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

Eldre pasienter

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter i alderen 19-78 år, påvirkes ikke clearance av TMZ av alder. Eldre pasienter (> 70 år) synes likevel å ha en større risiko for nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres **kun som en intravenøs infusjon**. Det **skal ikke** gis via andre administrasjonsveier som intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Riktig dose TMZ skal infuseres intravenøst over en periode på 90 minutter ved bruk av en pumpe.

Som med andre lignende kjemoterapeutiske midler anbefales forsiktighet for å unngå ekstravasasjon. Det ble rapportert uønskede lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (for det meste milde og kortvarige) hos pasienter som fikk Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Prekliniske studier har ikke vist permanent vevsskade (se pkt. 4.8 og 5.3).

Temodal er også tilgjengelig som en hard kapselformulering (oral bruk). Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gitt som en intravenøs infusjon over 90 minutter er bioekvivalent med den harde kapselformuleringen (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor dakarbazin (DTIC).

Alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opportunistiske infeksjoner og reaktivering av infeksjoner

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

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.

Pneumocystis jirovecii pneumoni

Pasienter som fikk TMZ samtidig med RT i en pilotstudie med 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 RT i 42-dagersregimet (med et maksimum på 49 dager) uavhengig av antall lymfocytter. Hvis lymfopeni oppstår skal profylaksen fortsette til graden av lymfopeni er ≤ 1 .

Det kan være høyere forekomst av PCP når TMZ gis i et lengre doseringsregime. Alle pasienter som får TMZ, spesielt pasienter som får steroider, skal likevel kontrolleres nøye for utvikling av PCP uavhengig av regimet. Tilfeller av respiratorisk svikt 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.

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 nedsatt leverfunksjon skal legen vurdere nytte/risiko av å fortsette behandlingen. Levertoksisitet kan oppstå flere uker eller mer etter siste behandling med temozolomid.

Maligniteter

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom og sekundære maligniteter, inkludert myeloisk leukemi er også blitt rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

Antiemetisk behandling

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

Voksne pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylakse anbefales før den initielle dosen av samtidig fase og anbefales sterkt under monoterapifasen.

Pasienter med residiverende eller progressive maligne gliomer

Pasienter som har opplevd alvorlig (Grad 3 eller 4) oppkast i tidligere behandlingssykluser, kan trenge antiemetisk behandling.

Laboratorieparametre

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 blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ og antall blodplater $> 100 \times 10^9/l$. Dersom antall nøytrofile granulocytter faller til $< 1,0 \times 10^9/l$ eller dersom antall blodplater er $< 50 \times 10^9/l$ i en syklus, skal dosen reduseres med ett dosenivå i neste syklus (se pkt. 4.2). Dosenivåene er 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 og 200 mg/m^2 . Den laveste anbefalte dosen er 100 mg/m^2 .

Pediatrik populasjon

Det er ingen klinisk erfaring fra behandling med TMZ hos barn under 3 år. Erfaring fra behandling av eldre barn og ungdom er veldig begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eldre pasienter (> 70 år)

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

Kvinner

Fertile kvinner 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).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 55,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk i fase-II studier, endret ikke samtidig administrasjon av deksametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, odansetron, H₂- reseptor antagonister eller fenobarbital clearance av TMZ. Samtidig administrasjon av valproinsyre var assosiert med en liten, men statistisk signifikant reduksjon i clearance av TMZ.

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

Bruk av TMZ i kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer kan øke risikoen for myelosuppresjon.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på gravide kvinner. I prekliniske studier på rotter og kaniner som fikk 150 mg/m² TMZ ble det vist teratogenitet og/eller føtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Temodal skal ikke gis til gravide kvinner. Dersom det må tas stilling til bruk under graviditet, bør pasienten kjenne til den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

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

Kvinner i fertil alder

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

Mannlig fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Erfaring fra kliniske studier med harde kapsler

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. Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupperingen er definert etter 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 ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	infeksjon, herpes zoster, faryngitt ^a , oral candidiasis
Mindre vanlige:	opportunistiske infeksjoner (inkludert PCP), sepsis [†] , herpetisk meningoencefalitt [†] , CMV-infeksjon, CMV-reakivering, hepatitt B-virus [†] , herpes simplex, reaktivert infeksjon, sårinfeksjon, gastroenteritt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	myelodysplastisk syndrom (MDS), sekundære maligniteter, inkludert myeloid leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanlige:	forlenget pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekkier
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige:	allergiske reaksjoner
Mindre vanlige:	anafylaksi
Endokrine sykdommer	

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Vanlige:	cushingoid ^c
Mindre vanlige:	diabetes insipidus
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	anoreksi
Vanlige:	hyperglykemi
Mindre vanlige:	hypokalemi, forhøyet alkalisk fosfatase
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	agitasjon, amnesi, depresjon, angst, forvirring, søvnløshet
Mindre vanlige:	adferdsforstyrrelse, emosjonell labilitet, hallusinasjon, apati
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	kramper, hemiparese, afasi/dysfasi, hodepine
Vanlige:	ataksi, svekket balanse, svekket kognisjon, svekket konsentrasjon, nedsatt bevissthet, svimmelhet, hypoestesi, svekket hukommelse, nevrologisk forstyrrelse, nevropati ^d , parestesi, søvnløshet, taleforstyrrelse, smaksforandring, tremor
Mindre vanlige:	status epilepticus, hemiplegi, ekstrapyramidal forstyrrelse, parosmi, unormal gange, hyperestesi, sanseforstyrrelse, unormal koordinasjon
Øyesykdommer	
Vanlige:	hemianopi, tåkesyn, synsforstyrrelse ^e , synsfeltforstyrrelse, diplopi, øyesmerter
Mindre vanlige:	redusert synsskarphet, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	døvhets ^f , vertigo, tinnitus, øreverker ^g
Mindre vanlige:	svekket hørsel, hyperakusi, otitis media
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	blødning, lungeembolisme, dyp venetrombose, hypertensjon
Mindre vanlige:	cerebral blødning, flushing, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	pneumoni, dyspné, sinusitt, bronkitt, hoste, øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige:	respirasjonssvikt [†] , interstitiell pneumonitt/pneumonitt, pulmonal fibrose, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige:	stomatitt, abdominale smerter ^h , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanlige:	abdominal distensjon, fekal inkontinens, gastrointestinal forstyrrelse, hemoroider, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	leversvikt [†] , leverskade, hepatitt, kolestase, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	utslett, alopeci
Vanlige:	erytem, tørr hud, pruritus
Mindre vanlige:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, erythema multiforme, erythroderma, hudavflassing, fotosensitivitetsreaksjon, urtikaria, eksantem, dermatitt, økt svette, unormal pigmentering
Ikke kjent:	legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	myopati, muskelsvakhet, artralgi, ryggmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	urineringsfrekvens, urininkontinens

<i>Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med temozolomid</i>	
Mindre vanlige:	dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	vaginalblødning, menoragi, amenoré, vaginitt, brystsmerte, impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	fatigue
Vanlige:	feber, influensalignende symptomer, asteni, malaise, smerter, ødem, perifert ødem ⁱ
Mindre vanlige:	forverret sykdomstilstand, frysninger, ansiktsødem, misfarget tunge, tørste, tannsykdom
Undersøkelser	
Vanlige:	forhøyede leverenzzymer ^d , vekttap, vektøkning
Mindre vanlige:	forhøyet gamma-GT
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	stråleskade ^k

^a Inkluderer faryngitt, nasofaryngeal faryngitt, streptokokkfaryngitt

^b Inkluderer gastroenteritt, viral gastroenteritt

^c Inkluderer cushingoid, Cushings syndrom

^d Inkluderer nevropati, perifer nevropati, polynevropati, perifer sensorisk nevropati, perifer motorisk nevropati

^e Inkluderer synsvansker, øyesykdom

^f Inkluderer døvhhet, bilateral døvhhet, nevrosensorisk døvhhet, unilateral døvhhet

^g Inkluderer øreverv, ubehag i øret

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

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse

^j Inkluderer forhøyede levefunksjonstester, økt ALAT, økt ASAT, forhøyede leverenzzymer

^k Inkluderer stråleskade, stråleskade på huden

[†] Inkluderer fatale tilfeller

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Laboratorieresultater

Myelosuppresjon (nøytropeni og trombocytopeni), som er kjent som en dosebegrensende toksisk faktor for de fleste cytotoxiske midler, inkludert TMZ, ble sett. Når unormale laboratorieverdier og bivirkninger ble kombinert på tvers av samtidig- og monoterapi behandlingsfaser, ble Grad 3 eller Grad 4 nøytrofile avvik, inkludert nøytropene hendelser, observert hos 8 % av pasientene. Grad 3 eller Grad 4 trombocyt avvik, inkludert trombocytopenene 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 myelosuppresjon ble observert. Trombocytopeni kan øke risikoen for blødning, og nøytropeni eller leukopeni kan øke risikoen for infeksjon.

Kjønn

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

Pediatrik populasjon

Oral TMZ er studert hos barn (i alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads 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 lik som hos voksne. Sikkerhet av TMZ til barn under 3 år er ikke fastslått.

Erfaring fra kliniske studier med i.v.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning gir ekvivalent TMZ-dose og eksponering for både TMZ og den aktive metabolitten MTIC tilsvarende som for Temodal harde kapsler (se pkt. 5.2). Bivirkninger rapportert i de to studiene med intravenøs formulering (n=35) men som ikke ble rapportert i studier med harde kapsler, var reaksjoner på infusjonsstedet: smerte, irritasjon, pruritus, varmfølelse, hevelse, erytem og hematom.

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 via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Doser på 500, 750, 1000 og 1250 mg/m² (total dose per syklus på 5 dager) har vært undersøkt klinisk hos pasienter. Dosebegrensende toksisitet var hematologisk og ble rapportert ved alle doser, men er antatt å være mer alvorlig ved høyere doser. En overdose på 10 000 mg (total dose i en enkelt syklus på 5 dager) ble tatt av en pasient og bivirkningene rapportert var pancytopeni, pyreksi, multiorgansvikt og død. Det finnes rapporter på pasienter som har tatt den anbefalte dosen i mer enn 5 dager med behandling (opptil 64 dager) hvor rapporterte bivirkninger inkluderer benmargsdepresjon 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 X03

Virkningsmekanisme

Temozolomid er et triazen som gjennomgår en rask kjemisk omdannelse ved fysiologisk pH til den aktive monometyltriazenoimidazolkarboksamid (MTIC). Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes en alkylering av O⁶ posisjonen av guanin og ytterligere alkylering også i N⁷ posisjonen. Cytotoksiske lesjoner som deretter utvikles, mener man involverer abnormal reparasjon av metyl-addukten.

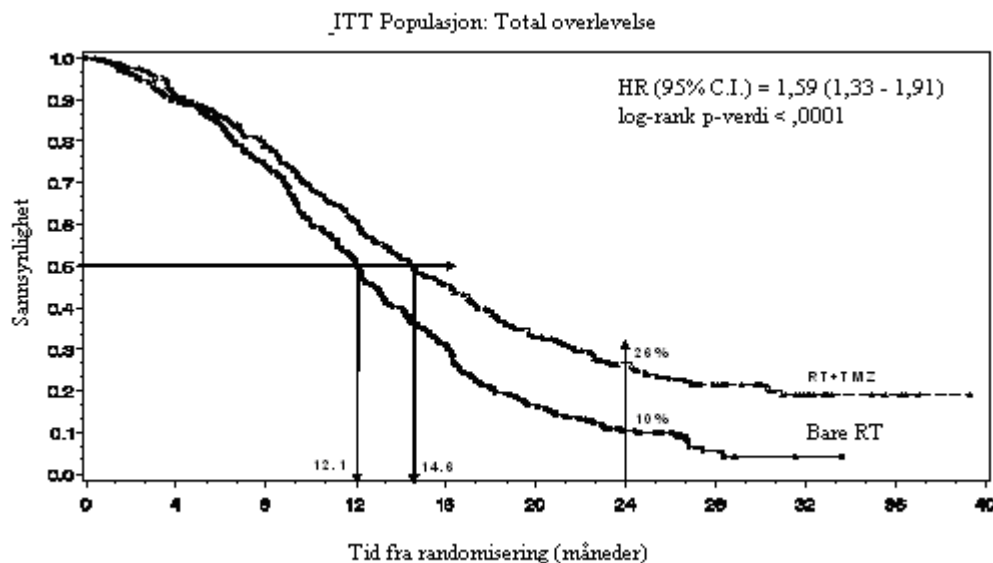
Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert glioblastoma multiforme

Totalt 573 pasienter ble randomisert til å motta enten TMZ + RT (n=287) eller RT alene (n=286). Pasientene i TMZ + RT-gruppen fikk samtidig TMZ (75 mg/m²) én gang daglig, hvor behandlingen varte fra første dag med RT til siste dag med RT i 42 dager (med et maksimum på 49 dager). Dette ble etterfulgt av monoterapi TMZ (150 - 200 mg/m²) på Dagene 1 - 5 for hver 28-dagers syklus opp til 6 sykluser med start 4 uker etter avsluttet RT. Pasienter i kontrollgruppen fikk kun RT. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)-profylakse var nødvendig i løpet av RT og kombinert TMZ-behandling.

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

Hazard ratio (HR) for total overlevelse var 1,59 (95 % KI for HR=1,33 - 1,91) med log-rank p < 0,0001 i favør av TMZ-gruppen. Beregnet sannsynlighet for å overleve 2 år eller mer (26 % vs 10 %) er høyere for RT + TMZ-gruppen. Tillegg av samtidig administrasjon av TMZ til RT, etterfulgt av TMZ monoterapi i behandling av pasienter med nydiagnostisert glioblastoma multiforme ga en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med RT 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 (WHO Performance Status=2, n=70), hvor total overlevelse og tid fram til progresjon var like i begge gruppene. En uakseptabel risiko er likevel ikke tilstede i denne pasientgruppen.

Residiverende eller progressive maligne gliomer

Data for klinisk effekt hos pasienter med glioblastoma multiforme (Karnofskys performance status [KPS] ≥ 70) med progressiv eller residiverende sykdom etter kirurgi og RT er basert på to kliniske studier med oral TMZ. En av disse var en ikke-sammenlignende studie med 138 pasienter (29 % hadde tidligere

mottatt kjemoterapi) og den andre var en randomisert aktiv kontrollert studie med TMZ vs 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 eller nevrologisk forverring. I den ikke-sammenlignende studien var PFS ved 6 måneder 19 %, mediantiden for progresjonsfri overlevelse var 2,1 måneder og mediantiden for total overlevelse var 5,4 måneder. Den objektive responsraten (ORR) basert på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserte aktive kontrollerte studien var PFS ved 6 måneder signifikant høyere for TMZ sammenlignet med prokarbazin (henholdsvis 21 % vs 8 % - chi-square $p=0,008$) med en mediantid for PFS på henholdsvis 2,89 og 1,88 måneder (log rank $p=0,0063$). Mediantiden for overlevelse var 7,34 for TMZ og 5,66 måneder for prokarbazin (log rank $p=0,33$). Etter 6 måneder var andelen overlevende pasienter signifikant høyere i TMZ-gruppen (60 %) sammenlignet med 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 ≥ 80 .

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

Residiverende anaplastisk astrocytom

I en prospektiv, multisenter fase II-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av oral TMZ ved behandling av pasienter med anaplastisk astrocytom ved første residiv, var 6 måneders PFS 46 %. Medianen for PFS var 5,4 måneder. Medianen for total overlevelse var 14,6 måneder. Responsraten, basert på den sentrale undersøkernes utredning var 35 % (13 CR og 43 PR) for "intent-to-treat" populasjonen (ITT) $n=162$. Hos 43 pasienter ble stabil sykdom rapportert. Den 6-måneders symptomfrie overlevelsen for ITT-populasjonen var 44 % med en median for symptomfri overlevelse på 4,6 måneder. Dette lignet resultatene man fikk for progresjonsfri overlevelse. For den selekterte histologiske populasjonen var resultatene for effekt liknende. Å oppnå radiologisk objektiv respons eller å beholde progresjonsfri status var sterkt forbundet med vedvarende eller forbedret livskvalitet.

Pediatrik populasjon

Oral TMZ er blitt studert hos barn (alderen 3-18 år) med residiverende hjernestamme-gliom eller residiverende høyere-grads astrocytom i et regime administrert daglig i 5 dager hver 28. dag. Toleranse overfor TMZ er lik som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

TMZ hydrolyseres spontant ved fysiologisk pH primært til det aktive stoffet, 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC hydrolyseres spontant til 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), et kjent intermediat i biosyntesen av purin og nukleinsyre, og til metylhydrazin som man mener er det aktive alkylerende stoffet. Cytotoksisiteten av MTIC mener man primært skyldes alkylering av DNA, hovedsakelig på O⁶ og N⁷ posisjonen av guanin. Relativt til AUC for TMZ, er eksponeringen av MTIC og AIC henholdsvis $\sim 2,4$ % og 23 %. *In vivo*, var $t_{1/2}$ for MTIC lik som for TMZ, 1,8 timer.

I en open-label, to-veis crossover bioekvivalensstudie av farmakokinetikken til oral og intravenøs TMZ hos pasienter med primære CNS-maligniteter, var Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning administrert i en dose på 150 mg/m² over 90 minutter bioekvivalent for C_{max} og AUC for TMZ og MTIC, sammenlignet med Temodal harde kapsler. Gjennomsnittlige C_{maks}-verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 7,4 µg/ml og 320 ng/ml, etter en 90 minutters intravenøs infusjon. Gjennomsnittlige AUC (0 \rightarrow ∞) verdier for TMZ og MTIC var henholdsvis 25 µg•h/ml og 1004 ng•h/ml.

Absorpsjon

Etter oral administrering til voksne pasienter, absorberes TMZ raskt med peak konsentrasjoner oppnådd så tidlig som 20 minutter etter administrering (gjennomsnittsverdier mellom 0,5 til 1,5 time). Etter oral administrasjon av ^{14}C -merket TMZ ble 0,8 % av ^{14}C gjenfunnet i faeces etter 7 dager, noe som indikerer fullstendig absorpsjon.

Distribusjon

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

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

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma er ca. 1,8 timer. Elimineringen av ^{14}C foregår hovedsaklig via nyrene. Etter oral administrering gjenfinnes ca. 5 % til 10 % av dosen uforandret i urinen i løpet av 24 timer, og det resterende utskilles som temozolomidsyre, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) eller uidentifiserte polare metabolitter.

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

Spesielle populasjoner

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk for TMZ viste at TMZ clearance i plasma var uavhengig av alder, nyrefunksjon eller tobakksforbruk. I en separat farmakokinetikkstudie var den farmakokinetiske plasmaprofilen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignbar med den som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Barn hadde en større AUC enn voksne pasienter. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var likevel 1000 mg/m² per syklus både for barn og voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier over 1, 3 eller 6 sykluser (en syklus består av 5 dager med behandling og 23 dager uten behandling) ble utført på rotter og hunder. Toksisitet ble primært sett i benmarg, det lymforetikulære system, testikler og mage-tarmkanal. Ved høyere doser, som var dødelige for 60 % til 100 % av de undersøkte rottene og hundene, forekom retinadegenerering. Med unntak av bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og retinadegenerering, viste det meste av toksisiteten tegn på reversibilitet. Fordi dosene som medførte retinadegenerering var i det letale doseintervallet og ingen sammenlignbare effekter er sett i kliniske studier, anses dette funnet likevel ikke klinisk relevant.

TMZ er en embryotoksisk, teratogen og gentoksisk alkylerende forbindelse. TMZ er mer toksisk for rotter og hunder enn for mennesker, og den kliniske dosen tilsvarer den laveste letale dosen i rotter og hunder. Doserelaterte reduksjoner i antall leukocytter og blodplater synes å være sensitive indikatorer for toksisitet. Ulike neoplasmer, inklusive brystkreft, keratoakantom i huden og basalcellekreft ble sett i 6-syklusstudien på rotter, mens ingen tumorer eller preneoplastiske forandringer ble sett i studiene på

hunder. Rotter ser ut til å være spesielt følsomme for onkogene effekter av TMZ, med forekomst av første tumor 3 måneder etter den initiale dosen. Denne latensperioden er svært kort, selv for en alkylerende forbindelse.

Resultater fra Ames/Salmonella- og human perifer blod lymfocytt (HPBL) kromosomavvikstester viste en positiv mutagen effekt.

Den intravenøse formuleringen forårsaket lokal irritasjon ved injeksjonsstedet hos både kaniner og rotter. Irritasjonen var forbigående og ble ikke assosiert med varig vevsskade.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)

Treonin

Polysorbat 80

Natriumsitrat (for justering av pH)

Saltsyre, konsentrert (for justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 4 år

Rekonstituert oppløsning:

Etter rekonstituering er den kjemiske og fysikalske bruksstabiliteten blitt vist i 14 timer ved 25 °C, inkludert infusjonstiden.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens eget ansvar, og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare type 1 hetteglass forseglet med gummipropper av bromobutyl og aluminiumforsegling med ferskenfarget avrivbar hette. Hvert hetteglass inneholder 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml finnes i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Bruk av hansker og aseptisk teknikk er påkrevd. Dersom Temodal 2,5 mg/ml kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det vaskes omgående og grundig med såpe og vann.

Hvert hetteglass må rekonstitueres med 41 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den ferdige oppløsningen inneholder 2,5 mg/ml TMZ. Hetteglassene skal forsiktig roteres og ikke ristes. Oppløsningen skal inspiseres nøye og de hetteglassene som inneholder synlige partikler skal ikke brukes. Et volum opp til 40 ml rekonstituert oppløsning skal trekkes opp i henhold til den totale foreskrevne dose og overføres til en tom 250 ml -infusjonspose (PVC eller polyolefin). Pumpens slange skal være festet til posen. Slangen renses og lukkes deretter. Temodal 2,5 mg/ml må administreres som intravenøs infusjon **kun** over en periode på 90 minutter.

Temodal 2,5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning kan administreres i samme infusjonslinje som 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Det er inkompatibelt med dekstroseoppløsninger.

Da det ikke foreligger tilleggsdata, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller infuseres samtidig i samme intravenøse slange.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/096/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 1999.

Dato for siste fornyelse: 26. januar 2009.

10. OPPDATERINGSDATO 18. juni 2021

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