

1. HEITI LYFS

Temomedac 5 mg hörð hylki.
Temomedac 20 mg hörð hylki.
Temomedac 100 mg hörð hylki.
Temomedac 140 mg hörð hylki.
Temomedac 180 mg hörð hylki.
Temomedac 250 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Temomedac 5 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 5 mg temózólómíð (temozolomide).

Temomedac 20 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 20 mg temózólómíð (temozolomide).

Temomedac 100 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 100 mg temózólómíð (temozolomide).

Temomedac 140 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 140 mg temózólómíð (temozolomide).

Temomedac 180 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 180 mg temózólómíð (temozolomide).

Temomedac 250 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 250 mg temózólómíð (temozolomide).

Hjálparefni með þekkta verkun

Temomedac 5 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 87 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Temomedac 20 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 72 mg af vatnsfríum mjólkursykri og „sunset yellow FCF“ (E 110).

Temomedac 100 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 84 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Temomedac 140 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 117 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Temomedac 180 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Temomedac 250 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 209 mg af vatnsfríum mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Temomedac 5 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 16 mm) eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur grænum röndum á lokinu og grænni áletrun „T 5 mg“ á botninum.

Temomedac 20 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 18 mm) eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur appelsínugulum röndum á lokinu og appelsínugulri áletrun „T 20 mg“ á botninum.

Temomedac 100 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 20 mm) eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur bleikum röndum á lokinu og bleikri áletrun „T 100 mg“ á botninum.

Temomedac 140 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 22 mm) eru úr hvítum botni og hvítu loki, með tveimur bláum röndum á lokinu og blárrí áletrun „T 140 mg“ á botninum.

Temomedac 180 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 22 mm) eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur rauðum röndum á lokinu og rauðri áletrun „T 180 mg“ á botninum.

Temomedac 250 mg hörð hylki

Hörðu hylkin (lengd um 22 mm) eru úr ógegnsæjum hvítum botni og ógegnsæju hvítu loki, með tveimur svörtum röndum á lokinu og svartri áletrun „T 250 mg“ á botninum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Temomedac er ætlað til meðferðar á:

- fullorðnum sjúklingum með nýgreint margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) samhliða geislameðferð og síðan sem einlyfjameðferð
- börnum þriggja ára og eldri, unglíngum og fullorðnum sjúklingum með illkynja tróðæxli (glioma) eins og margfrumna taugakímsæxli (glioblastoma multiforme) eða stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) í heila sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað eftir hefðbundna meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Gefa má ógleðistillandi lyf (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Fullorðnir með nýgreint margfrumna taugakímsæxli

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

Samhliða fasi

TMZ er gefið til inntöku í skammtinum 75 mg/m² á dag í 42 daga samhliða staðbundinni geislameðferð (60 Gy gefin í 30 skömmum). Ekki er mælt með að skammtar séu minnkaðir, en tekin er ákvörðun vikulega um frest eða stöðvun á gjöf TMZ í samræmi við viðmiðanir um eituráhrif af blóðfræðilegum og öðrum toga.

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

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

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

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

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

Einlyfjafasi

Fjórum vikum eftir að TMZ + geislameðferð samhliða fasa er lokið er TMZ gefið í allt að 6 meðferðarlotum sem einlyfjameðferð. Skammtur í 1. meðferðarlotu (einlyfjameðferð) er 150 mg/m² einu sinni á dag í 5 daga og síðan 23 dagar án meðferðar. Við upphaf 2. meðferðarlotu er skammtur aukinn í 200 mg/m² ef CTC-viðmiðanir um eituráhrif sem eru ekki blóðfræðileg fyrir 1. meðferðarlotu eru ≤ 2 . stigs (nema fyrir hárlós, ógleði og uppköst), heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$. Hafi skammtur ekki verið aukinn í 2. meðferðarlotu, á ekki að auka skammt í síðari meðferðarlotum. Þegar búið er að auka skammt, helst hann áfram 200 mg/m² á dag fyrstu 5 daga þeirra meðferðarlota sem á eftir koma, nema ef eituráhrif koma fram. Beita á skammtaminnkunum og –stöðvunum í einlyfjameðferðarfasa í samræmi við töflur 2 og 3.

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

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

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

a: TMZ skammtagildi koma fram í töflu 2.

b: TMZ meðferð á að stöðva ef:

- skammtagildi -1 (100 mg/m²) veldur enn óásættalegum eituráhrifum
- sömu 3. stigs eituráhrif önnur en blóðfræðileg (nema fyrir hárlös, ógleði, uppköst) koma aftur fram eftir skammtaminnkun.

Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða versnað

Meðferðarlota nær yfir 28 daga. Sjúklingar sem ekki hafa áður verið í krabbameinslyfjameðferð fá TMZ með inntöku í skammtinum 200 mg/m² einu sinni á dag fyrstu 5 dagana fylgt eftir með 23 daga meðferðarhléi (alls 28 dagar). Sjúklingar sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð, fá byrjunarskammtinn 150 mg/m² einu sinni á dag en í annarri meðferðarlotu er skammturinn aukinn í 200 mg/m² einu sinni á dag í 5 daga, að því gefnu að engin blóðfræðileg eituráhrif séu til staðar (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

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

Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

Aldraðir sjúklingar

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

Aðferð við gjöf

Gefa á Temomedac hörð hylki á fastandi maga.

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

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

4.3 Frábendingar

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

Ofnæmi fyrir dacarbazíni (DTIC).

Alvarleg mergbæling (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tækifærissýkingar og endurvirkjun sýkinga

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

Pneumocystis jirovecii lungnabólga

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

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

Lifrabólga B

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

Heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru

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

Eiturverkun á lifur

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

Illkynja mein

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

Ógleðistillandi meðferð

Mjög algengt er að ógleði og uppköst tengist TMZ.
Gefa má ógleðistillandi meðferð fyrir eða eftir gjöf TMZ.

Fullorðnir sjúklingar með nýgreint margfrumna taugakímsæxli:

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum áður en fyrsti skammtur samhliðafasa er gefinn og eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum meðan á einlyfjameðferðarfasa stendur.

Sjúklingar með illkynja tróðæxli sem hefur tekið sig upp eða versnað:

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

Rannsóknaniðurstöður

Sjúklingar meðhöndlaðir með TMZ geta fengið mergbælingu, þ.m.t. langvarandi blóðfrumnafæð sem getur leitt til vanmyndunarblóðleysis, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Útsetning fyrir lyfjum sem tengjast vanmyndunarblóðleysi, þ.m.t. karbamazepíni, fenytóíni og súlfametoxazóli/trímetóprími getur í sumum tilfellum gert mat erfiðara. Áður en lyfjagjöf hefst, verða eftirfarandi mæligildi að vera til staðar: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/l$. Fullkomna blóðkornatalningu verður að fá á degi 22 (21 degi eftir fyrsta skammtinn) eða innan 48 klst. þaðan í frá, og vikulega þar til að ANC er $> 1,5 \times 10^9/l$ og fjöldi blóðflagna er $> 100 \times 10^9/l$. Ef ANC fellur niður í $< 1,0 \times 10^9/l$, eða ef fjöldi blóðflagna er $< 50 \times 10^9/l$ í einhverri meðferðarlotunni, verður að minnka skammta í næstu meðferðarlotu um eitt skammtagildi (sjá kafla 4.2). Skammtagildi eru: 100 mg/m², 150 mg/m² og 200 mg/m². Minnsti ráðlagður skammtur er 100 mg/m².

Börn

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

Aldraðir sjúklingar (> 70 ára)

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

Konur

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

Karlmenn

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með glaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-

galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

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

Viðbótar upplýsingar um Temomedac 20 mg hörð hylki

Hjálparefnið sunset yellow FCF (E 110), sem er í hylkjunum, getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Inntaka TMZ með fæðu veldur 33 % lækkun á C_{max} og 9 % lækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC).

Þar sem ekki er hægt að útiloka að breyting á C_{max} sé klínískt marktæk, skal ekki gefa Temomedac með fæðu.

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

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um barnshafandi konur. Í forklínískum rannsóknum á rottum og kanínum sem fengu 150 mg/m² af TMZ var sýnt fram á vansköpun og/eða fóstureitrun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Temomedac handa barnshafandi konum. Ef til greina kemur að nota lyfið á meðgöngu, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

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

Konur á barneignaraldri

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

Frjósemi hjá körlum

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

hafi óafturkræf ófrjósemisáhrif.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

<i>Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði</i>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sýkingar, ristill, kokbólga ^a , hvítuveppasýking í munni
Sjaldgæfar:	Tækifærissýking (þ.m.t. PCP), sýklasótt [†] , heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru [†] , CMV sýking, CMV endurvirkjun, lifrabólgu B veirusýking [†] , áblásturssótt, endurvirkjun sýkinga, sárasýking, maga- og garnabólga ^b
Góðkynja æxli, illkynja og óskilgreind	
Sjaldgæfar:	Heilkenni mergmisproska, afleiddar illkynja breytingar, þ.m.t. kyrningahvítblæði
Blóð og eitlar	
Algengar:	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi
Sjaldgæfar:	Langvarandi blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi [†] , blóðfrumnafæð, depilblæðingar
Ónæmiskerfi	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð
Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Cushingssjúkdómur ^c
Sjaldgæfar:	Flóðmiga (diabetes insipidus)

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með temózólómíði

Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumlækkun, aukinn alkalískur fosfatasi
Geðræn vandamál	
Algengar:	Uppnám, minnisleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Hegðunarröskun, tilfinningasveiflur, ofskynjanir, sinnuleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Krampar, helftarmáttleysi, málstol/málglop, höfuðverkur
Algengar:	Slingur, skert jafnvægi, skilvitleg skerðing, skert einbeiting, skert meðvitund, sundl, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, taugasjúkdómur, taugakvilli ^d , náladofi, svefnhöfgi, taltruflanir, bragðskynstruflanir, skjálfti
Sjaldgæfar:	Flogafár, helftarlömum, utanstryturöskun, lyktarglöp, óeðlilegt göngulag, aukið skynnæmi, skyntruflun (sensory disturbance), óeðlileg samhæfing
Augu	
Algengar:	Helftarblinda, þokusýn, sjóntruflun ^e , sjónsviðseyður, tvísýni, augnverkur
Sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa, augnþurrkur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Heyrnarleysi ^f , svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur ^g
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing, of næm heyrn, miðeyrabólga
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Blæðing, lungnablóðrek, segamyndun í djúplægum bláæðum, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Heilablæðing, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Lungnabólga, mæði, skútabólga, berkjubólga, hósti, sýking í efri hluta öndunarvegjar
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun [†] , millivefslungnabólga/lungnabólga, bandvefssmyndun í lungum, nefstífla
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst
Algengar:	Munnbólga, kviðverkir ^h , meltingartruflanir, kyngingarörðugleikar
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður, saurleki, truflun í meltingarvegi, gyllinæð, munnþurrkur
Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrabílun [†] , lifrarskaði, lifrabólga, gallteppa, gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Útbrot, hárlos

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

^a Nær til kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu af völdum streptókokka

^b Nær til maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veira

^c Nær til Cushingssjúkdóms, Cushingssjúkdóms heilkennis

^d Nær til taugakvilla, úttaugakvilla, fjöltaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla, útlægs hreyfitaugakvilla

^e Nær til sjónskerðingar, augnkvilla

^f Nær til heyrnarleysis, tvíhliða heyrnarleysis, skyntaugaheyrnarleysis, einhliða heyrnarleysis

^g Nær til eyrnaverks, óþæginda í eyrum

^h Nær til kviðverkja, kviðverkja í neðri hluta kviðar, kviðverkja í efri hluta kviðar, óþæginda í kvið

ⁱ Nær til búgs á útlimum, þrota í útlimum

^j Nær til hækkunar í prófum á lifrarstarfsemi, hækkunar alanín amínótransferasa, hækkunar asparat amínótransferasa, hækkunar á lifrarsímum

^k Nær til áverka vegna geislunar, áverka á húð vegna geislunar

[†] Þar með talin tilvik sem reyndust banvæn

Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

Rannsóknarniðurstöður

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

Illkynja tróðæxli sem tekur sig upp aftur eða versnar

Rannsóknaniðurstöður

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

Kyn

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

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu (sjá nánari upplýsingar hér fyrir neðan).

Til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmun

500, 750, 1.000 og 1.250 mg/m² skammtar (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) hafa verið metnir klínískt hjá sjúklingum. Skammtatakmarkandi eituráhrif voru blóðfræðileg og var tilkynnt með hvaða skammti sem er en væntanlega alvarlegri í stærri skömmum. Ofskömmun sem nam 10.000 mg (heildarskammtur 5 daga meðferðarlotu) var metin hjá einum sjúklingi og markverðar aukaverkanir voru blóðfrumnafæð, hiti, bilun í mörgum líffærum og dauði. Til eru skýrslur um sjúklinga sem hafa tekið ráðlagðan skammt í meira en 5 daga (allt að 64 daga) þar sem tilkynntar aukaverkanir voru m.a. beinmergsbæling, með eða án sýkingar, í sumum tilfellum alvarlegar og langvarandi og sem leiddu til dauða. Í tifelli of stórs skammts er þörf á blóðfræðilegu mati. Stuðningsmeðferð skal veitt eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf - Önnur alkýlerandi efni, ATC-flokkur: L01A X 03

Verkunarháttur

Temózólómíð er tríazen sem breytist hratt í hið virka mónómetyl tríazenóímídazól carboxamíd (MTIC) við lífeðlisfræðilegt pH. Frumueitrandi áhrif MTIC eru fyrst og fremst talin vera vegna alkýleringar á O⁶-sæti á guaníni og með viðbótar alkýleringu á N⁷-sæti. Frumuskemmandi áhrif, sem þróast á þennan hátt, virðast hafa í för með sér óeðlilegt viðhald á methyl aðfærslunni.

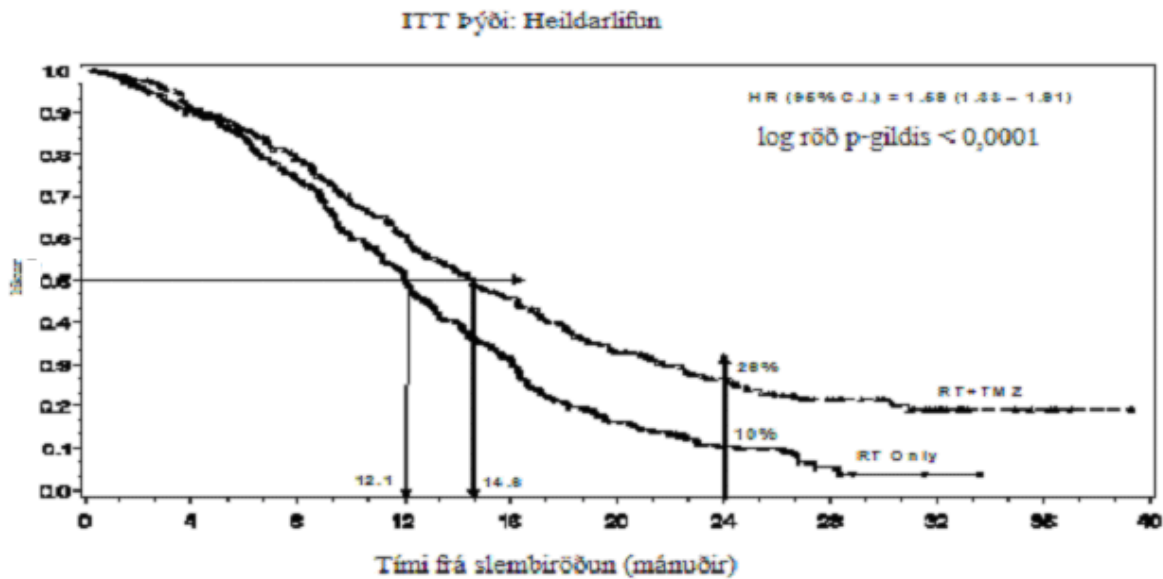
Verkun og öryggi

Nýgreint margfrumna taugakímsæxli

573 sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá annaðhvort TMZ + geislameðferð (n = 287) eða geislameðferð eina sér (n = 286). Sjúklingar sem fengu TMZ + geislameðferð fengu samhliða TMZ (75 mg/m²) einu sinni á dag frá fyrsta degi geislameðferðar fram á þann síðasta, í 42 daga (að hámarki 49 daga). Eftir þetta var gefin einlyfjameðferð með TMZ (150 - 200 mg/m²) á 1.-5 degi hverrar 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur og hófst hún 4 vikum eftir að geislameðferð lauk. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu einungis geislameðferð. Farið var fram á fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) meðan á geislameðferð og samhliða meðferð með TMZ stóð.

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

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



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

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

Illkynja tróðæxli sem hafa tekið sig upp aftur eða versnað

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

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

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

Endurkoma stjarnfrumnaæxlis af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma)

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Dreifing

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

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

Brotthvarf

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Börn voru með hærri AUC-gildi en fullorðnir sjúklingar; hins vegar var hámarks þolanlegi skammturinn (MTD) 1.000 mg/m² í hverri meðferðarlotu, bæði fyrir börn og fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Vatnsfrír laktósi
Natríumsterkjuglýkólat af gerð A
Vatnsfrí kísilkvoða
Vínsýra
Sterínsýra

Gelatínhylki

Gelatín
Títantvíoxíð (E 171)

Prentblek

Temomedac 5 mg hörð hylki

Gljálakk

Própýlenglýkól

Títantvíoxíð (E 171)

Gult járnnoxíð (E 172)

„Indigo carmine“ (E 132) aluminium lake

Temomedac 20 mg hörð hylki

Gljálakk

Própýlenglýkól

Títantvíoxíð (E 171)

„Sunset yellow FCF Aluminium Lake“ (E 110)

Temomedac 100 mg hörð hylki

Gljálakk

Própýlenglýkól

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E 171)

Temomedac 140 mg hörð hylki

Gljálakk

Própýlenglýkól

„Indigo carmine“ (E 132) aluminium lake

Temomedac 180 mg hörð hylki

Gljálakk

Própýlenglýkól

Rautt járnnoxíð (E 172)

Temomedac 250 mg hörð hylki

Gljálakk

Svart járnnoxíð (E 172)

Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrún glerglös, með hvítu polýprópýlen loki með barnaöryggislæsingu og pólýetýlen innsigliðspynnu, sem innihalda 5 eða 20 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/605/001-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. janúar 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

03/2022

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