

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomid STADA 20 mg hårda kapslar
Temozolomid STADA 100 mg hårda kapslar
Temozolomid STADA 140 mg hårda kapslar
Temozolomid STADA 180 mg hårda kapslar
Temozolomid STADA 250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg respektive 250 mg temozolomid.

Temozolomid Stada 20 mg
Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 72 mg laktos, para-orange (E110) och 0,21 mg natrium.

Temozolomid Stada 100 mg
Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 84 mg laktos och 0,42 mg natrium.

Temozolomid Stada 140 mg
Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 117 mg laktos och 0,588 mg natrium.

Temozolomid Stada 180 mg
Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 150 mg laktos och 0,756 mg natrium.

Temozolomid Stada 250 mg
Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 209 mg laktos och 1,05 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Temozolomid Stada 20 mg

Den hårda kapseln är vit och ogenomskinlig med två orange linjer på överdelen och "T 20 mg" i orange på nederdelen med en diameter på ca 6,2 mm och en längd av ca 18,0 mm.

Temozolomid Stada 100 mg

Den hårda kapseln är vit och ogenomskinlig med två rosa linjer på överdelen och "T 100 mg" i rosa på nederdelen med en diameter på ca 6,8 mm och en längd av ca 19,4 mm.

Temozolomid Stada 140 mg

Den hårda kapseln är vit och ogenomskinlig med två blå linjer på överdelen och "T 140 mg" i blått på nederdelen med en diameter på ca 7,5 mm och en längd av ca 21,7 mm.

Temozolomid Stada 180 mg

Den hårda kapseln är vit och ogenomskinlig med två röda linjer på överdelen och ”T 180 mg” i rött på nederdelen med en diameter på ca 7,5 mm och en längd av ca 21,7 mm.

Temozolomid Stada 250 mg

Den hårda kapseln är vit och ogenomskinlig med två svarta linjer på överdelen och ”T 250 mg” i svart på nederdelen med en diameter på ca 7,5 mm och en längd av ca 21,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomid Stada hårda kapslar är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Temozolomid Stada hårda kapslar ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4)

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme

Temozolomid Stada hårda kapslar ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ger oralt i en dos på 75 mg/m² dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet $\leq$ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska en fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterierna som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av TMZ-dosering vid samtidig strål- och TMZ-behandling.

Toxicitet	Avbrytande av TMZ ^a	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	≥ 10 och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$

CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4
---	------------	--------------------

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter $\geq 1,5 \times 10^9/l$, antal trombocyter $\geq 100 \times 10^9$ CTC för icke-hematologisk toxicitet $\leq$ grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga TMZ- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m^2 om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är $\leq$ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och antalet trombocyter är $\geq 100 \times 10^9/l$. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m^2 dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt **tabell 2 och 3**.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter första TMZ-dosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt **tabell 3**.

Tabell 2. Dosnivåer av TMZ vid monoterapibehandling

Dosnivå	TMZ-dos (mg/m ² /dag)	Kommentar
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2-6 utan toxicitet

Tabell 3. Reducering eller utsättning av TMZ-dosen vid monoterapibehandling

Toxicitet	Reducera TMZ med 1 dosnivå ^a	Sätt ut TMZ
Antal neutrofila granulocyter	$< 1,0 \times 10^9/l$	Se fotnot b
Antal trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 ^b

a: TMZ dosnivåer visas i tabell 2

b: TMZ ska sättas ut om:

- dosnivå -1 (100 mg/m^2) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet
- samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Vuxna och barn från 3 år och äldre med recidiverande eller progressiva maligna gliom

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m^2 en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m^2 en gång dagligen, som under den andra cykeln höjs till 200 mg/m^2 en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska TMZ endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenhet hos dessa barn är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Childs klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner krävs hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserad på populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19-78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (>70 års ålder) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Temozolomid Stada hårda kapslar ska ges på fastande mage.

Kapslarna måste sväljas hela med ett glas vatten och får inte öppnas eller tuggas.

Om kräkning uppstår efter att dosen givits, ska inte en andra dos ges den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med TMZ (se avsnitt 4.8).

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som får temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii-pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till $\leq$ grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

HBV

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandling inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandling bör patienter övervakas och behandlas på lämpligt sätt.

Levertoxicitet

Leverskada, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av behandling bör leverfunktionsprover tas. Om dessa är onormala bör bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandling. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant onormala levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter sista behandling med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har även myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.

Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i samtidig behandlingsfas och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom

Patienter som har haft svåra kräkningar (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan behöva antiemetisk behandling.

Laboratorieprover

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: antalet neutrofila granulocyter $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. En fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills antalet neutrofila granulocyter $> 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyttal $> 100 \times 10^9/l$. Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ eller om trombocyttal är $< 50 \times 10^9/l$ under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosisnivåerna är 100 mg/m², 150 mg/m² eller 200 mg/m². Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m².

Pediatrik population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (>70 års ålder)

Äldre patienter tycks löpa en högre risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonsivering av spermier före behandlingen (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Färgämne Temozolomid Stada 20 mg

Färgämnet para-orange (E110) som finns i kapselhöljet i Temozolomid Stada 20 mg kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med mat resulterade i en minskning av $C_{\max}$ med 33 % och en minskning av AUC med 9 %.

Eftersom det inte kan uteslutas att förändringen av $C_{\max}$ är av klinisk betydelse ska Temozolomid Stada ges utan mat.

Baserat på en analys av populationsfarmakokinetik från fas II studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorfenazin, fenytoin, karbamazepin, ondansetron, H_2 -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var förknippad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råtta och kanin som fick 150 mg/m² TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomid Stada hårda kapslar ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om TMZ utsöndras i modersmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ avrådes därför från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen och att före behandling söka rådgivning om kryokonsivering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlades med TMZ, vare sig det används i kombination med strålbehandling eller som monoterapi efter strålning för nydiagnosticerad glioblastoma multiforme eller som monoterapi hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom, var de biverkningar som rapporterades som mycket vanliga likartade: illamående, kräkningar, förstoppning, anorexi, huvudvärk och trötthet. Konvulsioner rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme som fick monoterapi. Utslag rapporterades mycket ofta hos patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme som fick TMZ samtidigt med strålbehandling och även som monoterapi och ofta vid recidiverande gliom. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i båda indikationerna (tabell 4 och 5). Frekvensen för laboratoriefynd grad 3-4 presenteras efter varje tabell.

I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Nydiagnosticerad glioblastoma multiforme

Tabell 4 visar behandlingsrelaterade biverkningar hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme under samtidig behandlingsfas och monoterapifas.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar vid faserna med samtidig behandling och monoterapi hos patienter med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme		
Organsystem	TMZ + samtidig strålbehandling N=288*	TMZ monoterapi N=224
Infektioner och infestationer		
Vanliga	Infektion, <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, faryngit, oral candidiasis	Infektion, oral candidiasis
Mindre vanliga		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, influensaliknande symtom
Blodet och lymfsystemet		
Vanliga	Neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni	Febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Mindre vanliga	Febril neutropeni, anemi	Lymfopeni, petekier
Endokrina systemet		

Mindre vanliga	Cushingoid	Cushingoid
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Anorexi	Anorexi
Vanliga	Hyperglykemi, viktninskning	Viktninskning
Mindre vanliga	Hypokalemi, ökat alkaliskt fosfatas, viktökning	Hyperglykemi, viktökning
Psykiska störningar		
Vanliga	Ångest, emotionell labilitet, sömnlöshet	Ångest, depression, emotionell labilitet, sömnlöshet
Mindre vanliga	Agitation, apati, förändrat beteende, depression, hallucinationer	Hallucinationer, amnesi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Huvudvärk	Kramper, huvudvärk
Vanliga	Kramper, minskad medvetandegrad, somnolens, afasi, försämrad balans, yrsel, förvirring, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor	Hemipares, afasi, försämrad balans, somnolens, förvirring, yrsel, försämrat minne, försämrad koncentrationsförmåga, dysfasi, neurologiska besvär (ej specificerat), neuropati, perifer neuropati, parestesi, talsvårigheter, tremor
Mindre vanliga	Status epilepticus, extrapyramidala besvär, hemipares, ataxi, försämrad kognition, dysfasi, onormal gång, hyperestesi, hypoestesi, neurologiska besvär (ej specificerade), perifer neuropati	Hemiplegi, ataxi, onormal koordination, onormal gång, hyperestesi, sensorisk rubbning
Ögon		
Vanliga	Dimsyn	Synfältsdefekt, dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Hemianopsi, minskad synskärpa, synrubbning, synfältsdefekt, ögonsmärta	Minskad synskärpa, ögonsmärta, torra ögon
Öron och balansorgan		
Vanliga	Försämrad hörsel	Försämrad hörsel, tinnitus
Mindre vanliga	Otitis media, tinnitus, hyperakusi, öronvärk	Dövhet, yrsel, öronvärk
Hjärtat		
Mindre vanliga	Palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga	Blödning, ödem, benödem	Blödning, djup ventrombos, benödem
Mindre vanliga	Cerebral blödning, hypertension	Lungemboli, ödem, perifert ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga	Dyspné, hosta	Dyspné, hosta
Mindre vanliga	Pneumoni, övre luftvägsinfektion, nästäppa	Pneumoni, sinuit, övre luftvägsinfektion, bronkit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Förstoppning, illamående, kräkningar	Förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga	Stomatit, diarré, buksmärta,	Stomatit, diarré, dyspepsi,

	dyspepsi, dysfagi	dysfagi, muntorrhet
Mindre vanliga		Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär (ej specificerat), gastroenterit, hemorrojder
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Utslag, alopeci	Utslag, alopeci
Vanliga	Dermatit, torr hud, erytem, pruritus	Torr hud, pruritus
Mindre vanliga	Hudfjällning, fotosensitivitetsreaktion, onormal pigmentering	Erytem, onormal pigmentering, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga	Muskelsvaghet, artralgi	Muskelsvaghet, artralgi, muskuloskeletal smärta, myalgi
Mindre vanliga	Myopati, ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi	Myopati, ryggvärk
Njurar och urinvägar		
Vanliga	Frekvent urinering, urininkontinens	Urininkontinens
Mindre vanliga		Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga	Impotens	Vaginala blödningar, menorragi, amenorré, vaginit, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet
Vanliga	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, ansiktsödem, smärta, smakförändringar	Allergisk reaktion, feber, strålningsskada, smärta, smakförändringar
Mindre vanliga	Asteni, vallningar, blodvallningar, förvärrat tillstånd, stelhet, missfärgning av tungan, parosmi, törst	Asteni, ansiktsödem, smärta, förvärrat tillstånd, stelhet, tandbesvär
Undersökningar		
Vanliga	Ökad ALAT	Ökat ALAT
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer, ökat gamma-GT, ökat ASAT	

* En patient som randomiserades till armen med enbart strålbehandling, erhöll TMZ + strålbehandling

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni) som är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. Sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3- eller grad 4-avvikelser av neutrofila granulocyter inklusive neutropeni observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3- och grad 4-avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni observerades hos 14 % av de patienter som TMZ.

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

I kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna gastrointestinala störningar, speciellt illamående (43 %) och kräkningar (36 %). Dessa biverkningar var vanligtvis grad 1 eller 2 (0-5 kräkningsepisoder inom 24 timmar) och var antingen självbegränsande eller välkontrollerade med antiemetisk standardbehandling. Förekomsten av kraftigt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell 5 inkluderar biverkningar rapporterade i kliniska studier vid recidiverande eller progressiva maligna gliom och efter marknadsintroduktion av TMZ.

Tabell 5. Biverkningar hos patienter med recidiverande eller progressiva maligna gliom.	
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Opportunistiska infektioner inklusive PCP
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Neutropeni eller lymfopeni (grad 3-4), trombocytopeni (grad 3-4)
Mindre vanliga:	Pancytopeni, anemi (grad 3-4), leukopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi
Vanliga	Viktminskning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Sömnighet, yrsel, parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, förstoppning
Vanliga	Diarré, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag, pruritus, alopeci
Mycket sällsynta	Erytema multiforme, erythrodermi, urtikaria, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Feber, asteni, stelhet, sjukdomskänsla, smärta, smakförändringar
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, angioödem

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för maligna gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1-2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön.

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4 neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % jämfört med 5 % och trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning data från 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av kvinnorna jämfört med 4 % av männen och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnorna jämfört med 3 % av männen under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnostiserad glioblastoma multiforme förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av kvinnorna jämfört med 0 % av de männen och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnorna jämfört med 0 % av männen under den första behandlingscykeln.

Pediatrisk population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatriska patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höglgradastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsad förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Erfarenhet efter godkännandet

Följande tillkommande allvarliga biverkningar har identifierats efter godkännande:

*Tabell 6. Sammanfattning av händelser som rapporterats med temozolomid efter godkännandet**

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga:	cytomegalovirusinfektion, infektionsreakivering som cytomegalovirus, hepatit B-virus [†] , meningoencefalit orsakad av herpesvirus [†] , sepsis [†]
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta:	långvarig pancytopeni, aplastisk anemi [†]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mycket sällsynta:	myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter däribland myeloid leukemi
Endokrina systemet*	
Mindre vanliga:	diabetes insipidus
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta:	interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, andningssvikt [†]
Lever och gallvägar *	
Vanliga:	leverenzymstegringar
Mindre vanliga:	hyperbilirubinemi, gallstas, hepatit leverskada, leversvikt [†]
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

[†] Inkluderande fall med fatal utgång.

* Frekvensberäkningar baserade på relevanta kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1000 och 1250 mg/m² (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel, Övriga alkylerande medel
ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O⁶-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N⁷-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnosticerad glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n=287) eller enbart strålbehandling (n=286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick samtidigt TMZ (75 mg/m²) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag, i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150-200 mg/m²) dag 1-5 i varje 28-dagarscykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienterna (57 % i armen som enbart fick strålbehandling och till 62 av 277 patienterna (22 %) i armen som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR = 1,33 – 1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) är högre för armen med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (bild 1)

ITT-populationen: Total överlevnad

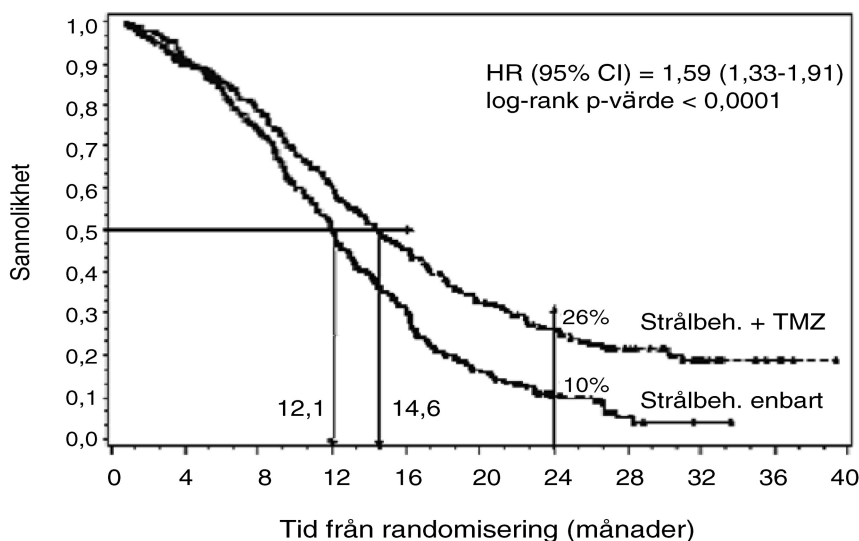


Bild 1 Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad ("intention-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i subgruppen patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS=2, n=70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armar. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp

Recidiverande eller progressiva maligna gliom

Data på klinisk effekt hos patienter med glioblastoma multiforme (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke-jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två p = 0,008) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive 1,88 månader (log rank p = 0,0063). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank p = 0,33). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två p = 0,019). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingsvinst för patienter med ett KPS på ≥ 80 .

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av <70 eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank p = $<0,01$ till 0,03).

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, multicenter fas II studie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 CR och 43 PR) för 'intent-to-treat'-populationen (ITT) n = 162. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlikt resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfri status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldrarna 3-18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höglgradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MITC). MITC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrbiosyntesen och till metylhydrazin vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MITC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O⁶- och N⁷-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MITC och AIC ~2.4 % respektive 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ för MITC jämförbar med den för TMZ, 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medelvärden mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ^{14}C -märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ^{14}C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 % till 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad.

PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och förekommer i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket stämmer överens med djurdata.

Eliminering

Halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5 % till 10% av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller tobaksbruk. I en separat farmakokinetikstudie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade en större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m² per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, lymforetikulära systemet, testiklar och magtarmkanalen och vid högre doser, vilka var letala för 60 % till 100% av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. Den mesta toxiciteten föreföll vara reversibel, med undantag av biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylterande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa och den kliniska dosen motsvarar den minsta letala dosen hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive bröstcancer, hudkeratoakantom och basalcancers observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, de första tumörerna uppträder inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylterande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och "Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)" kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Temozolomid Stada 20, 100, 140, 180 och 250 mg

Kapselinnehåll:

Laktos

Natriumstärkelseglykolat typ A

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Vinsyra

Stearinsyra

Kapselhöljen

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Temozolomid Stada 20 mg

Shellak

Propylenglykol

Titandioxid

Para-orange (E110)

Temozolomid Stada 100 mg

Shellak

propylenglykol

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Temozolomid Stada 140 mg

Shellak

Propylenglykol

Indigokarmin (E132)

Temozolomid Stada 180 mg

Shellak

Propylenglykol

Röd järnoxid (E172)

Temozolomid Stada 250 mg

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasburkar med barnsäker vit polypropenförslutning innehållande 5 respektive 20 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska inte öppnas. Skulle en kapsel skadas måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temozolomid Stada kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, ska stället tvättas omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Gravid personal ska inte hantera denna produkt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 42158
100 mg: 42159
140 mg: 42160
180 mg: 42161
250 mg: 42162

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-08-27
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-02-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-31