

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide ratiopharm 5 mg, capsules, hard
Temozolomide ratiopharm 20 mg, capsules, hard
Temozolomide ratiopharm 100 mg, capsules, hard
Temozolomide ratiopharm 140 mg, capsules, hard
Temozolomide ratiopharm 180 mg, capsules, hard
Temozolomide ratiopharm 250 mg, capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 5/20/100/140/180/250 mg temozolomide.

Temozolomide ratiopharm 5 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 87 mg lactose.

Temozolomide ratiopharm 20 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 72 mg lactose en zonnegeel FCF (E110).

Temozolomide ratiopharm 100 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 84 mg lactose.

Temozolomide ratiopharm 140 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 117 mg lactose.

Temozolomide ratiopharm 180 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 150 mg lactose.

Temozolomide ratiopharm 250 mg, capsules, hard
Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 209 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 2

Temozolomide ratiopharm 5 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in groene inkt op de kap en met "T 5 mg" in groene inkt op de romp.

Temozolomide ratiopharm 20 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in oranje inkt op de kap en met "T 20 mg" in oranje inkt op de romp.

Temozolomide ratiopharm 100 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in roze inkt op de kap en met "T 100 mg" in roze inkt op de romp.

Temozolomide ratiopharm 140 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in blauwe inkt op de kap en met "T 140 mg" in blauwe inkt op de romp.

Temozolomide ratiopharm 180 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in rode inkt op de kap en met "T 180 mg" in rode inkt op de romp.

Temozolomide ratiopharm 250 mg, capsules, hard

De harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en kap met twee strepen in zwarte inkt op de kap en met "T 250 mg" in zwarte inkt op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide ratiopharm is geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom in combinatie met radiotherapie (RT) en daarna als monotherapie.
- kinderen met een leeftijd vanaf 3 jaar, adolescenten en volwassen patiënten met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastische astrocytoma, die recidief of progressie vertonen na standaardtherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Temozolomide ratiopharm mag uitsluitend voorgeschreven worden door artsen met ervaring in de oncologische behandeling van hersentumoren.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Anti-emetische therapie kan toegediend worden (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide ratiopharm wordt toegediend in combinatie met focale radiotherapie (combinatiebehandelingsfase), gevolgd door tot 6 cycli temozolomide (TMZ) monotherapie (monotherapiefase).

Combinatiebehandelingsfase

TMZ wordt oraal toegediend met een dagelijkse dosis van 75 mg/m² gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties worden niet aanbevolen, maar uitstel of stopzetting van de toediening van TMZ dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria. TMZ toediening kan worden voortgezet gedurende de hele combinatiebehandelingsperiode van 42 dagen (tot 49 dagen) als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) niet-hematologische toxiciteit \leq Graad 1 (behalve voor alopecie, misselijkheid en braken).

Tijdens de behandeling moet wekelijks een volledige bloedtelling worden gedaan. De toediening van TMZ moet tijdelijk worden onderbroken of permanent worden stopgezet tijdens de combinatiebehandelingsfase, overeenkomstig met de hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria zoals aangeduid in Tabel 1.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

Toxiciteit	TMZ onderbreking ^a	TMZ stopzetting
Absolute neutrofielentelling	$\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytentelling	≥ 10 en $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken)	CTC Graad 2	CTC Graad 3 of 4

a: Behandeling met concomitante TMZ kan worden voortgezet wanneer aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan: absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC niet-hematologische toxiciteit \leq Graad 1 (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken).

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 mg/m² eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2, wordt de dosis verhoogd tot 200 mg/m² als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecie, misselijkheid en braken), als de absolute neutrofielentelling (ANC) ≥ 1,5 x 10⁹/l is en de trombocytentelling ≥ 100 x 10⁹/l is. Indien de dosis niet verhoogd werd bij Cyclus 2, mag geen dosisescalatie worden toegepast in de volgende cycli. Na dosisescalatie blijft de dosis 200 mg/m² per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien toxiciteit optreedt. Dosisreducties en -stopzettingen tijdens de monotherapiefase dienen te worden toegepast volgens **Tabellen 2 en 3**.

Tijdens de behandeling moet een volledige bloedtelling worden gedaan op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis TMZ). De dosis dient te worden verminderd of de toediening dient te worden stopgezet volgens **Tabel 3**.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

Dosisniveau	Dosis TMZ (mg/m ² /dag)	Opmerkingen
-1	100	Reductie bij voorafgaande toxiciteit
0	150	Dosis tijdens Cyclus 1
1	200	Dosis tijdens Cycli 2-6 in afwezigheid van toxiciteit

Tabel 3. TMZ dosisreductie of stopzetting tijdens monotherapie

Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau ^a	Zet TMZ stop
Absolute neutrofielentelling	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	< 50 x 10 ⁹ /l	Zie voetnoot b
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken)

recidiveert na dosisreductie.

Volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 3 jaar of ouder met recidiverend of progressief maligne glioom:

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Een behandelingscyclus duurt 28 dagen. Patiënten die niet eerder behandeld werden met chemotherapie krijgen oraal 200 mg/m² TMZ toegediend, eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere bevolkingsgroepen

Pediatrische patiënten

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient TMZ alleen gebruikt te worden bij terugkerend of progressief maligne glioom. De ervaring bij deze kinderen is zeer beperkt (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van TMZ bij kinderen onder de 3 jaar is niet vastgelegd. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met lever- of nierfalen

De farmacokinetische parameters van TMZ waren vergelijkbaar bij patiënten met een normale leverfunctie en bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child's klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierstoornis. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

Uit een farmacokinetische analyse van een populatie patiënten met een leeftijd van 19-78 jaar is gebleken dat de klaring van TMZ niet wordt beïnvloed door de leeftijd. Echter, oudere patiënten (> 70 jaar oud) lijken een verhoogd risico te lopen op neutropenie en thrombocytopenie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Temozolomide ratiopharm capsules, hard moet in nuchtere toestand toegediend worden.

De capsules moeten in hun geheel ingeslikt worden met een glas water en mogen niet worden geopend of fijngekauwd.

Indien braken optreedt nadat de dosis toegediend werd, mag die dag geen tweede dosis toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC).

Ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Opportunistische infecties en reactivering van infecties.

Opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties (zoals HBV, CMV) zijn waargenomen tijdens de behandeling met TMZ (zie rubriek 4.8).

Herpes-meningo-encefalitis

Na het in de handel brengen van het middel zijn gevallen van herpes-meningo-encefalitis (ook met dodelijke afloop) waargenomen bij patiënten die TMZ kregen in combinatie met radiotherapie. In een aantal gevallen kregen patiënten ook steroïden.

Pneumocystis jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een proefonderzoek voor het aanhoudende 42-dagen schema, vertoonden een bijzonder risico om *Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen voor de 42-dagen behandeling (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien TMZ toegediend wordt gedurende een langere behandelingsperiode. Alle patiënten die TMZ krijgen, in het bijzonder patiënten die steroïden krijgen, dienen echter nauwgezet gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van PCP, ongeacht de behandelingsduur. Gevallen van respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die TMZ gebruiken, met name bij gelijktijdig gebruik met dexamethason of andere steroïden.

HBV

Hepatitis als gevolg van hepatitis B-virus (HBV-)reactivering, in sommige gevallen met dodelijke afloop, is gemeld. Experts op het gebied van leveraandoeningen moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (waaronder patiënten met actieve hepatitis). Gedurende de behandeling moeten patiënten op passende wijze gecontroleerd en begeleid worden.

Hepatotoxiciteit

Leverbeschadiging, waaronder fataal leverfalen, is gemeld bij patiënten behandeld met TMZ (zie rubriek 4.8). Leverfunctie testen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling. Indien deze afwijken, dienen artsen de voor en nadelen te beoordelen voor het initiëren van temozolomide,

Gerenvooiderde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

inclusief het risico op fataal leverfalen. Voor patiënten die een 42 daagse cyclus ondergaan moet de leverfunctietests halverwege deze cyclus worden herhaald. Bij alle patiënten moeten leverfunctietesten worden gecontroleerd na elke behandelingscyclus. Voor patiënten met significante leverfunctiestoornissen, moeten artsen de voor en nadelen van voortzetting van de behandeling beoordelen. Levertoxiciteit kan enkele weken of meer na de laatste behandeling met temozolomide optreden.

Maligniteiten

Gevallen van myelodysplastisch syndroom en secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie, zijn tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Misselijkheid en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan voor of na toediening van TMZ toegediend worden.

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Anti-emetische profylaxe wordt aanbevolen vóór de initiële dosis van de combinatiebehandelingsfase en wordt sterk aanbevolen tijdens de monotherapiefase.

Patiënten met terugkerend of progressief maligne glioom

Patiënten die ernstig (Graad 3 of 4) braken hebben ervaren in voorgaande behandelingscycli kunnen een anti-emetische therapie nodig hebben.

Laboratoriumparameters

Patiënten die behandeld worden met TMZ kunnen myelosuppressie ondervinden, waaronder langdurige pancytopenie, hetgeen kan leiden tot aplastische anemie, wat in bepaalde gevallen heeft geleid tot een fatale afloop. In sommige gevallen is de blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen geassocieerd met aplastische anemie, waaronder carbamazepine, fenytoïne, en sulfamethoxazol/trimethoprim, dit bemoeilijkt de beoordeling. Voordat de dosis toegediend wordt, moet aan de volgende laboratoriumparameters voldaan zijn: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/l$. Een volledige bloedtelling moet worden gedaan op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis) of binnen 48 uur vanaf die dag, en wekelijks tot de ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjestelling $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis met één niveau verlaagd worden (zie rubriek 4.2). De dosisniveaus bedragen 100 mg/m², 150 mg/m² en 200 mg/m². De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 mg/m².

Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar. Ervaring met oudere kinderen en adolescenten is zeer beperkt (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Oudere patiënten (> 70 jaar oud)

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Oudere patiënten lijken een verhoogd risico te lopen op neutropenie en trombocytopenie, in vergelijking met jongere patiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer TMZ wordt toegediend aan oudere patiënten.

Vrouwelijke patiënten

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens gebruik van TMZ en tot minstens 6 maanden nadat de behandeling is beëindigd.

Mannelijke patiënten

Mannen die behandeld worden met TMZ dient aangeraden te worden minstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen geen kind te verwekken en vóór de behandeling advies in te winnen over cryopreservatie van sperma (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Temozolomide ratiopharm 20 mg

Zonnegeel

De hulpstof zonnegeel FCF (E110) aanwezig in de capsulewand kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een afzonderlijke fase I studie, resulteerde de toediening van TMZ met ranitidine niet in wijzigingen in de mate van absorptie van temozolomide of de blootstelling aan zijn actieve metaboliet monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC).

Toediening van TMZ met voedsel leidde tot een verlaging van C_{max} met 33% en een verlaging van de *area under the curve* (AUC) met 9%.

Aangezien niet uitgesloten kan worden dat de wijziging in C_{max} klinisch significant is, moet Temozolomide ratiopharm toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochlorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H₂-receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet veranderde.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ geen levermetabolisme ondergaat en een lage proteïnebinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van TMZ in combinatie met andere myelosuppressieve stoffen kan de kans op myelosuppressie verhogen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij zwangere vrouwen. In preklinische onderzoeken met ratten en konijnen die 150 mg/m² TMZ kregen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Temozolomide ratiopharm dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom dient de borstvoeding gestopt te worden wanneer behandeling met TMZ plaatsvindt.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens gebruik van TMZ effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, en tot minstens 6 maanden nadat de behandeling is beëindigd.

Mannelijke fertiliteit

TMZ kan genotoxische effecten hebben. Daarom dienen mannen, die behandeld worden met TMZ, effectieve anticonceptie te gebruiken en te worden geadviseerd geen kind te verwekken tot minstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen en vóór de behandeling advies in te winnen over cryopreservatie van sperma vanwege de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit als gevolg van therapie met TMZ.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

TMZ heeft een lichte invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wegens vermoeidheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ervaringen uit klinische studies

Bij patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met TMZ, waren de meest voorkomende bijwerkingen nausea, braken, constipatie, anorexie, hoofdpijn, vermoeidheid, convulsies en rash. De meeste hematologische bijwerkingen werden vaak gemeld; de frequentie van graad 3-4 bij laboratoriumonderzoek is weergegeven na tabel 4.

Bij patiënten met recidiverend en progressief glioom waren nausea (43 %) en braken (36 %) meestal graad 1 of 2 (0-5 episodes van braken in 24 uur) en stopten ofwel vanzelf of konden gemakkelijk onder controle gehouden worden met een standaard anti-emetische behandeling. De incidentie van ernstige misselijkheid en braken bedroeg 4 %.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van TMZ na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen zijn geclassificeerd op Systeem Orgaan Klasse en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis ^a , orale candidiasis
Soms:	Opportunistische infectie (waaronder PCP), sepsis [†] , herpes-meningo-encefalitis [†] , CMV-infectie, reactivering van CMV, hepatitis B-virus [†] , herpes simplex, reactivering van infectie, wondinfectie, gastro-enteritis ^b
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
 capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 18 januari 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 11**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Langdurige pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie ^d , paresthesie, somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, sensibele stoornis, afwijkende coördinatie
Oogaandoeningen	

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
 capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 18 januari 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 12**

Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis ^e , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Doofheid ^f , vertigo, tinnitus, oorpijn ^g
Soms:	Gehoordesbeschadiging, hyperacusis, otitis media
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpitatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen [†] , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn ^h , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastrointestinale aandoening, hemorroïden, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Leverfalen [†] , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Rash, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
 TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
 capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 18 januari 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 13**

Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythroderma, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Myopathie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie
Soms:	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis^c Waaronder cushingoïd, syndroom van Cushing^d Waaronder neuropathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

^e Waaronder gezichtsvermogen afgenomen, oogaandoening

^f Waaronder doofheid, bilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, unilaterale doofheid

^g Waaronder oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak

ⁱ Waaronder perifere oedeem, perifere zwelling

^j Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

^k Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

[†] Waaronder gevallen met dodelijke afloop

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Laboratoriumresultaten

Myelosuppressie (neutropenie en trombocytopenie), een bekende dosis-limiterende toxiciteit voor de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiële abnormaliteiten, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8% van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytenabnormaliteiten, waaronder trombocytopenie, werden waargenomen bij 14% van de patiënten die TMZ kregen.

Recidiverend of progressief maligne glioom

Laboratoriumresultaten

Graad 3 of 4 trombocytopenie en neutropenie deden zich voor bij respectievelijk 19% en 17% van de patiënten die behandeld werden voor maligne glioom. Dit leidde tot hospitalisatie en/of onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8% en 4% van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en Dag 28), en herstel trad snel in, meestal binnen 1 - 2 weken. Er werden geen aanwijzingen voor een cumulatieve myelosuppressie waargenomen. De aanwezigheid van trombocytopenie kan het risico op bloeding verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

Een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies omvatte 101 vrouwelijke en 169 mannelijke patiënten voor wie nadir neutrofielentellingen beschikbaar waren en 110 vrouwelijke en 174 mannelijke patiënten voor wie nadir bloedplaatjestellingen beschikbaar waren. Er waren hogere percentages van Graad 4 neutropenie (ANC < 0,5 x 10⁹/l), 12% vs 5%, en trombocytopenie (< 20 x 10⁹/l), 9% vs 3%, bij vrouwen vs mannen in de eerste behandelingscyclus. In een databestand van 400 patiënten

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

met recidiverend glioom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 8% van de vrouwelijke patiënten vs 4 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 8% van de vrouwelijke patiënten vs 3% van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus. In een studie met 288 patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 3% van de vrouwelijke patiënten vs 0 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 1% van de vrouwelijke patiënten vs 0 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of recidiverend hoge graad astrocytoma, in een dagelijks doseringsschema gedurende 5 dagen elke 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verwachting dat de tolerantie bij kinderen hetzelfde is als bij volwassenen. De veiligheid van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar is niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Doses van 500, 750, 1.000, and 1.250 mg/m² (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexia, multi-orgaan falen en dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen behandeling hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, '
ATC-code:L01A X03.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot de actieve verbinding monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC). Er wordt verondersteld dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering in de O⁶ positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt in de N⁷ positie. Er wordt aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Een totaal aantal van 573 patiënten werd gerandomiseerd om TMZ + RT (n=287) of RT alleen (n=286) te krijgen. Patiënten uit de TMZ + RT-arm kregen gelijktijdig TMZ (75 mg/m²) eenmaal daags, te beginnen vanaf de eerste dag met RT tot de laatste dag met RT, gedurende 42 dagen (met een maximum van 49 dagen). Dit werd gevolgd door TMZ monotherapie (150 - 200 mg/m²) op Dag 1 - 5 van elke 28-dagen cyclus tot 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen enkel RT. *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) profylaxe was vereist tijdens RT en gecombineerde TMZ-therapie.

TMZ werd toegediend als reddingstherapie in de follow-up fase bij 161 patiënten van de 282 (57%) uit de arm met RT alleen, en 62 patiënten van de 277 (22%) uit de TMZ + RT-arm.

De hazard ratio (HR) voor overall survival bedroeg 1,59 (95% CI voor HR=1,33 -1,91) met een log rang $p < 0,0001$ in het voordeel van de TMZ-arm. De geschatte kans op overleving van 2 jaar of meer (26% vs 10%), is hoger voor de RT + TMZ-arm. De toevoeging van gelijktijdig TMZ aan RT, gevolgd door TMZ monotherapie bij de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom vertoonde een statistisch significante verbetering van de overall survival (OS) in vergelijking met RT alleen (**Figuur 1**).

Gerenvoieerde versie

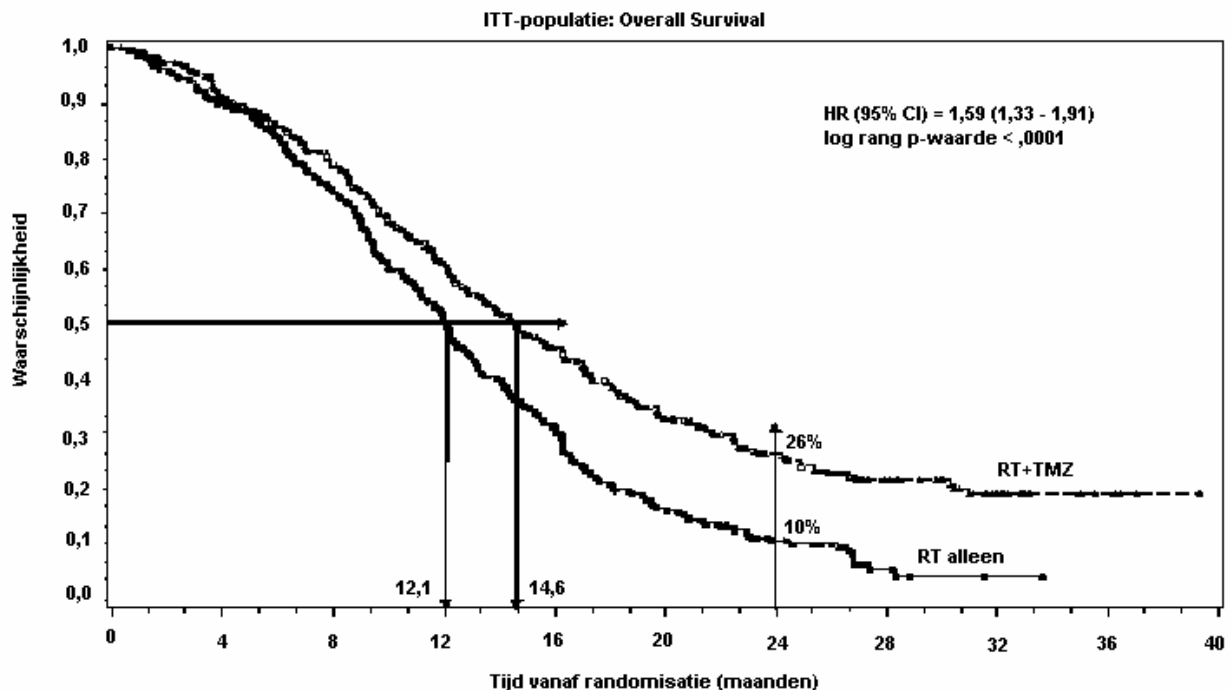
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17



Figuur 1 Kaplan-Meier curves voor overall survival (Intent to Treat-populatie)

De resultaten van het onderzoek waren niet consistent bij de subgroep patiënten met een slechte performance status (WHO PS=2, n=70), waarbij overall survival en tijd tot progressie dezelfde waren in beide armen. Er blijken echter geen onaanvaardbare risico's aanwezig te zijn bij deze patiëntengroep.

Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS] \geq 70), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met orale TMZ. Het ene onderzoek was een nietvergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29% daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs procarbazine met in totaal 225 patiënten (67% daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressie-vrije overleving (PFS), gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19%, de mediaan van progressie-vrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8%.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21% vs. 8% - chi-kwadraat $p = 0,008$) met een mediane PFS van respectievelijk 2,89 en 1,88 maanden (log rang $p = 0,0063$). De mediaan van overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang $p = 0,33$). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60%) dan bij de procarbazinegroep (44%) (chi-kwadraat $p = 0,019$). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS ≥ 80 .

De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals de gegevens over de tijd tot verslechtering van de index (daling tot een KPS van < 70 of een daling met minstens 30 punten). De mediane tijden voor progressie bij deze eindpunten varieerden van 0,7 tot 2,1 maanden langer voor TMZ dan voor procarbazine (log rang $p = < 0,01$ tot $0,03$).

Recidiverend anaplastisch astrocytoom

In een prospectief fase-II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoom bij een eerste terugval, dat in meerdere centra uitgevoerd werd, bedroeg de 6 maanden PFS 46%. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de overall survival bedroeg 14,6 maanden. Het responspercentage, gebaseerd op de centrale gerecenseerde evaluatie, bedroeg 35% (13 CR en 43 PR) voor de Intent to Treat-populatie (ITT) $n=162$. Bij 43 patiënten werd gerapporteerd dat de ziekte stabiel was. De 6 maanden gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44% met een mediane gebeurtenis-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressie-vrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressie-vrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of recidiverend hoge graad astrocytoom, in een dagelijks doseringsschema gedurende 5 dagen elke 28 dagen. Tolerantie voor TMZ is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

TMZ wordt spontaan gehydrolyseerd bij fysiologische pH tot voornamelijk de actieve verbinding 3-methyl-(triazeno-1-yl)imidazol-4-carboxamide (MTIC). MTIC wordt spontaan gehydrolyseerd tot 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC), een bekend intermedium bij de biosynthese van purine enucleïnezuur, en tot methylhydrazine, dat verondersteld wordt de actieve alkylerende verbinding te zijn. Er wordt aangenomen dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de DNA-alkylering, voornamelijk op de O⁶ en N⁷ posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC $\sim 2,4\%$ en 23% respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na inname worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale toediening van ¹⁴C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde faecale excretie van ¹⁴C gedurende 7 dagen na de inname 0,8%, hetgeen wijst op een volledige absorptie.

Distributie

TMZ vertoont een lage proteïnebinding (10% tot 20%) en er wordt daarom niet verwacht dat het reageert met sterk aan proteïnen gebonden agentia. PET-onderzoeken bij de mens en preklinische gegevens suggereren dat TMZ de bloed-hersenbarrière snel passeert en aanwezig is in de liquor cerebrospinalis. Penetratie in de liquor cerebrospinalis werd bevestigd bij één patiënt; de AUC van TMZ in de liquor cerebrospinalis was ongeveer 30% van die in het plasma, wat overeenkomt met gegevens uit dierpoeven.

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ¹⁴C is renaal. Na orale toediening werd ongeveer 5% tot 10% van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine gedurende 24 uur en de rest werd uitgescheiden als temozolomidezuur, 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC) of niet-geïdentificeerde polaire metabolieten.

De plasmaconcentraties stijgen met de dosis. De plasmaklaring, het distributievolume en de halfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosis.

Bijzondere bevolkingsgroepen

Analyse van de op populaties gebaseerde farmacokinetische gegevens van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 mg/m² per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken gedurende één cyclus (5 dagen inname, 23 dagen zonder behandeling), 3 en 6 cycli werden uitgevoerd bij ratten en honden. De belangrijkste doelorganen voor de toxiciteit waren het beenmerg, het lymforeticulair systeem, de testes, het maag-darmkanaal, en, bij hogere doses, die letaal waren bij 60% tot 100% van de geteste ratten en honden, trad degeneratie van de retina op. De toxiciteit bleek grotendeels reversibel te zijn, behalve bijwerkingen op het mannelijke voortplantingsstelsel en de

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

retinadegeneratie. Aangezien de doses die retinadegeneratie veroorzaakten in het letale dosisbereik lagen en geen vergelijkbaar effect is waargenomen in klinische onderzoeken, werd deze bevinding niet beschouwd als zijnde klinisch relevant.

TMZ is een embryotoxische, teratogene en genotoxische alkylerende stof. TMZ is toxischer voor de rat en de hond dan voor de mens en de klinische dosis benadert de minimum letale dosis bij ratten en honden. Dosisafhankelijke reducties van leukocyten en bloedplaatjes lijken gevoelige indicatoren te zijn voor toxiciteit. Een verscheidenheid aan neoplasmata, inclusief mammacarcinomata, keratoacanthoom van de huid en basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen de 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

De resultaten van de Ames-test en de humane perifere bloedlymfocytentest (HPBL) voor chromosoomafwijkingen toonden een positieve mutagene respons aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Temozolomide ratiopharm 5 mg:

Capsule inhoud

Lactose

Natriumzetmeel glycolaat type A

Watervrij colloidaal siliciumdioxide

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Indigokarmijn aluminium lak (E132)

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 21

Temozolomide ratiopharm 20 mg:

Capsule inhoud

Lactose

Natriumzetmeel glycolaat type A

Watervrij colloidaal siliciumdioxide

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Titaandioxide (E171)

Zonnegeel FCF aluminium lak (E110)

Temozolomide ratiopharm 100 mg:

Capsule inhoud

Lactose

Natriumzetmeel glycolaat type A

Watervrij colloidaal siliciumdioxide

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Temozolomide ratiopharm 140 mg:

Capsule inhoud

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 22

Lactose
Natriumzetmeel glycolaat type A
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Capsule-omhulling

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Indigokarmijn aluminium lak (E132)

Temozolomide ratiopharm 180 mg:

Capsule inhoud

Lactose
Natriumzetmeel glycolaat type A
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Capsule-omhulling

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Rood ijzeroxide (E172)

Temozolomide ratiopharm 250 mg:

Capsule inhoud

Lactose
Natriumzetmeel glycolaat type A
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 23

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flacon

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon

Amberkleurige glazen flacon voorzien van een witte polypropyleen kinderveilige schroefdop met een inductie-zegel van polyethyleen die 5 of 20 capsules bevatten.

Multiverpakkingen van 20 (4 flacons van 5) capsules.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethylene (PET/alu/PE) sachet.

Elke sachet bevat 1 hard capsule.

Verpakkingen met 5 of 20 harde capsules, apart verpakt in sachets.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De capsules dienen niet te worden geopend. Indien een capsule beschadigd raakt, moet contact van de poederinhoud met de huid of slijmvlies worden voorkomen. Indien Temozolomide ratiopharm in aanraking komt met de huid of slijmvliesen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Aan patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Zwanger personeel mag dit product niet verwerken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 104502 - Temozolomide ratiopharm 5 mg, capsules, hard
RVG 104510 - Temozolomide ratiopharm 20 mg, capsules, hard
RVG 104511 - Temozolomide ratiopharm 100 mg, capsules, hard
RVG 104512 - Temozolomide ratiopharm 140 mg, capsules, hard
RVG 104513 - Temozolomide ratiopharm 180 mg, capsules, hard
RVG 104514 - Temozolomide ratiopharm 250 mg, capsules, hard

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 april 2010

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2015

Gerenvoieerde versie

TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 20 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 100 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 140 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 180 MG
TEMOZOLOMIDE RATIOPHARM 250 MG
capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 januari 2022

Bladzijde : 25

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en de opmaak: 23 maart 2022

0122.12v.FN