

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ridoca 20 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke harde capsule bevat 72 mg lactose-anhydraat en zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ridoca harde capsules zijn 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 anaplastisch astrocytoom, die recidief of progressie vertonen na standaardtherapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Ridoca harde capsules mogen uitsluitend voorgeschreven worden door artsen met ervaring in de oncologische behandeling van hersentumoren.

Een anti-emetische behandeling kan toegediend worden (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

##### *Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Ridoca harde capsules worden toegediend in combinatie met focale radiotherapie (combinatiebehandelingsfase), gevolgd door tot 6 cycli Temozolomide monotherapie (monotherapiefase).

##### *Combinatiebehandelingsfase*

Temozolomide wordt oraal toegediend in een dagelijkse dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> 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 Temozolomide dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria. De Temozolomide toediening kan worden voortgezet gedurende de gehele 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 verkregen worden. De toediening van Temozolomide moet tijdelijk worden onderbroken of permanent worden stopgezet tijdens de combinatiebehandelingsfase, afhankelijk van de hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria zoals aangeduid in Tabel 1.

<b>Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van Temozolomide tijdens radiotherapie in combinatie met Temozolomide</b>		
<b>Toxiciteit</b>	<b>Temozolomide onderbreking<sup>a</sup></b>	<b>Temozolomide stopzetting</b>
Absolute neutrofielentelling	$\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytentelling	$\geq 10$ 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 Temozolomide 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).

### *Monotherapiefase*

Vier weken na beëindiging van de Temozolomide + RT combinatiebehandelingsfase, wordt Temozolomide toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt  $150 \text{ mg/m}^2$  eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2, wordt de dosis verhoogd tot  $200 \text{ mg/m}^2$  als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad  $\leq 2$  is (behalve voor alopecie, misselijkheid en braken), als de absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  is en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  is. Indien de dosis niet verhoogd werd bij Cyclus 2, mag geen dosisescalatie worden toegepast in de volgende cycli. Na dosisescalatie blijft de dosis  $200 \text{ mg/m}^2$  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 verkregen worden op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis Temozolomide). De dosis dient te worden vermindert of de toediening dient te worden stopgezet volgens **Tabel 3**.

<b>Tabel 2. Temozolomide dosisniveaus voor monotherapie</b>		
<b>Dosisniveau</b>	<b>Temozolomide Dosis (mg/m<sup>2</sup>/dag)</b>	<b>Opmerkingen</b>
-1	100	Reductie bij voorafgaande toxiciteit
0	150	Dosis tijdens Cyclus 1
1	200	Dosis tijdens Cycli 2-6 in afwezigheid van toxiciteit

<b>Tabel 3. Temozolomide dosisreductie of -stopzetting tijdens monotherapie</b>		
<b>Toxiciteit</b>	<b>Verminder Temozolomide met 1 dosisniveau<sup>a</sup></b>	<b>Zet Temozolomide stop</b>
Absolute neutrofielentelling	$< 1,0 \times 10^9/l$	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	$< 50 \times 10^9/l$	Zie voetnoot b
CTC niet-hematologische Toxiciteit (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 <sup>b</sup>

a: Temozolomide dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: Temozolomide moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 ( $100 \text{ g/m}^2$ ) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit

- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecie, misselijkheid, braken) recidiveert na dosisreductie.

### Volwassen patiënten en pediatrie patiënten van 3 jaar of ouder met recidiverend of progressief maligne glioom

Een behandelingscyclus duurt 28 dagen. Patiënten die niet eerder behandeld werden met chemotherapie krijgen oraal 200 g/m<sup>2</sup> Temozolomide 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 g/m<sup>2</sup> eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 g/m<sup>2</sup> eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

### Speciale patiëntengroepen

#### *Pediatrie patiënten*

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient Temozolomide alleen gebruikt te worden bij recidiverend of progressief maligne glioom. De ervaring bij deze kinderen is zeer beperkt (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van Temozolomide bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis of nierfalen*

De farmacokinetische parameters van Temozolomide waren vergelijkbaar bij patiënten met een normale leverfunctie en bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van Temozolomide aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Childs klasse C) of met een nierfalen. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van Temozolomide is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of enige mate van nierfalen. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer Temozolomide 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 Temozolomide niet wordt beïnvloed door de leeftijd. Echter, oudere patiënten (> 70 jaar oud) lijken een verhoogd risico te lopen op neutropenie en trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Ridoca harde capsules moeten 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 is toegediend, mag die dag geen tweede dosis toegediend worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 Temozolomide en RT kregen in een proefonderzoek voor het aanhoudende 42-dagen schema, vertoonden een bijzonder risico om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Profylaxe tegen PCP is daarom vereist voor alle patiënten die gelijktijdig Temozolomide 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  $\leq 1$ .

PCP kan vaker voorkomen indien Temozolomide toegediend wordt gedurende een langere behandelingsperiode. Alle patiënten die Temozolomide krijgen, in het bijzonder patiënten die steroïden krijgen, dienen echter nauwgezet gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van PCP, ongeacht de behandelingsduur. Gevallen van fataal respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die Temozolomide gebruiken, in het bijzonder in combinatie 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

Bij patiënten behandeld met Temozolomide (zie rubriek 4.8) werd leverbeschadiging, waaronder fataal leverfalen, gemeld. Voor aanvang van de behandeling moeten leverfunctietesten bij baseline worden uitgevoerd. Bij een afwijkende leverfunctie moeten artsen, voordat begonnen wordt met toediening van Temozolomide, de voordelen en risico's beoordelen, inclusief het risico op fataal leverfalen. Bij patiënten die een behandelingscyclus van 42 dagen ondergaan, moeten de leverfunctietesten halverwege deze cyclus opnieuw uitgevoerd worden. De leverfunctie van alle patiënten moet na elke behandelingscyclus worden gecontroleerd. Wanneer een patiënt aanzienlijke afwijkingen van de leverfunctie vertoont, moeten artsen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling beoordelen. Levertoxiciteit kan verscheidene weken of langer na de laatste behandeling met Temozolomide optreden.

### Maligniteiten

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

### Anti-emetische therapie

Misselijkheid en braken worden zeer vaak geassocieerd met Temozolomide.

Een anti-emetische behandeling kan voor of na toediening van Temozolomide 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 recidiverend of progressief maligne glioom

Bij patiënten die ernstig (Graad 3 of 4) braken hebben ervaren in voorgaande behandelingscycli kan anti-emetische therapie nodig zijn.

#### Laboratoriumparameters

Met Temozolomide behandelde patiënten kunnen myelosuppressie krijgen, waaronder langdurige pancytopenie, wat kan leiden tot aplastische anemie, wat in sommige gevallen een fatale afloop had. In sommige gevallen wordt de beoordeling bemoeilijkt door blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die in verband worden gebracht met aplastische anemie, waaronder carbamazepine, fenytoïne en sulfamethoxazol/trimethoprim. 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 verkregen worden 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/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> en 200 mg/m<sup>2</sup>. De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Pediatische patiënten

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

#### Oudere patiënten (> 70 jaar)

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

#### Vrouwelijke patiënten

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

#### Mannelijke patiënten

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

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactoseintolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken.

De hulpstof zonnegeel FCF (E110) in het omhulsel van de capsule kan allergische reacties veroorzaken.

## Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Toediening van Temozolomide 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 Ridoca 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,  $H_2$ -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van Temozolomide niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van Temozolomide.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van Temozolomide op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien Temozolomide 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 Temozolomide in combinatie met andere myelosuppressieve stoffen kan de kans op myelosuppressie verhogen.

## Pediatrische patiënten

Onderzoek naar niteracties 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/m<sup>2</sup> Temozolomide ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Ridoca harde capsules 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 Temozolomide uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met Temozolomide wordt behandeld.

#### Vruchtbaarheid

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

#### Mannelijke fertiliteit

Temozolomide kan genotoxische effecten hebben. Daarom dienen mannen, die ermee behandeld worden effectieve anticonceptie te gebruiken en te worden aangeraden 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 Temozolomide.

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

Temozolomide heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van 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 Temozolomide, 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 worden geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis <sup>a</sup> , orale candidiasis
Soms:	Opportunistische infectie (waaronder PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpes-meningo-encefalitis <sup>†</sup> , CMV-infectie, reactivering van CMV, hepatitis B-virus <sup>†</sup> , herpes simplex, reactivering van infectie, wondinfectie, gastro-enteritis <sup>b</sup>
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Langdurige pancytopenie, aplastische anemie <sup>†</sup> , pancytopenie, petechiae
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	



Vaak:	Cushingoid <sup>c</sup>	
Soms:	Diabetes insipidus	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Zeer vaak:	Anorexie	
Vaak:	Hyperglykemie	
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogd alkalische fosfatase	
<b>Psychische stoornissen</b>		
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia	
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn	
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypoesthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie <sup>d</sup> , paresthesie, somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor	
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, sensible stoornis, afwijkende coördinatie	
<b>Oogaandoeningen</b>		
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis <sup>e</sup> , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn	
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		
Vaak:	Doofheid <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, oorpijn <sup>g</sup>	
Soms:	Gehoorschadiging, hyperacusis, otitis media	
<b>Hartaandoeningen</b>		
Soms:	Palpitatie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie	
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		
Vaak:	Pneumonie, dyspneu sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie	
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , intersitiële pneumonitis/ pneumonitis, longfibrose, neusverstopping	
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken	
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn <sup>h</sup> , dyspepsie, dysfagie	
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening, hemorroïden, droge mond	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Soms:	Leverfalen <sup>†</sup> , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Rash, alopecie	
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus	

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

<sup>a</sup> Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

<sup>b</sup> Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

<sup>c</sup> Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

<sup>d</sup> Waaronder neuropathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie

<sup>e</sup> Waaronder gezichtsvermogen afgenomen, oogaandoening

<sup>f</sup> Waaronder doofheid, bilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, unilaterale doofheid

<sup>g</sup> Waaronder oorpijn, oorongemak

<sup>h</sup> Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak

<sup>i</sup> Waaronder perifere oedeem, perifere zwelling

<sup>j</sup> Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

<sup>k</sup> Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

<sup>†</sup> Waaronder gevallen met dodelijke afloop

### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

#### *Laboratoriumresultaten*

Myelosuppressie (neutropenie en trombocytopenie), een bekende dosisbeperkende toxiciteit voor de meeste cytotoxische stoffen, waaronder Temozolomide, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumafwijkingen en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiële afwijkingen, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8% van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytopenafwijkingen, waaronder trombocytopenie, werden waargenomen bij 14% van de patiënten die Temozolomide 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 Temozolomide 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 10<sup>9</sup>/l), 12% vs 5%, en trombocytopenie (< 20 x 10<sup>9</sup>/l), 9% vs 3%, bij vrouwen vs mannen in de eerste behandelingscyclus. In een databestand van 400 patiënten 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

Oraal Temozolomide is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hooggradig astrocytoom, bij een behandelingsschema van dagelijks 5 dagen land om de 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verdraagbaarheid bij kinderen naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen. De veiligheid van Temozolomide 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Doses van 500, 750, 1000, en 1250 mg/m<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosisbeperkende 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, pyrexie, 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 een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

### 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 O<sup>6</sup> positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt in de N<sup>7</sup> positie. Er wordt aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

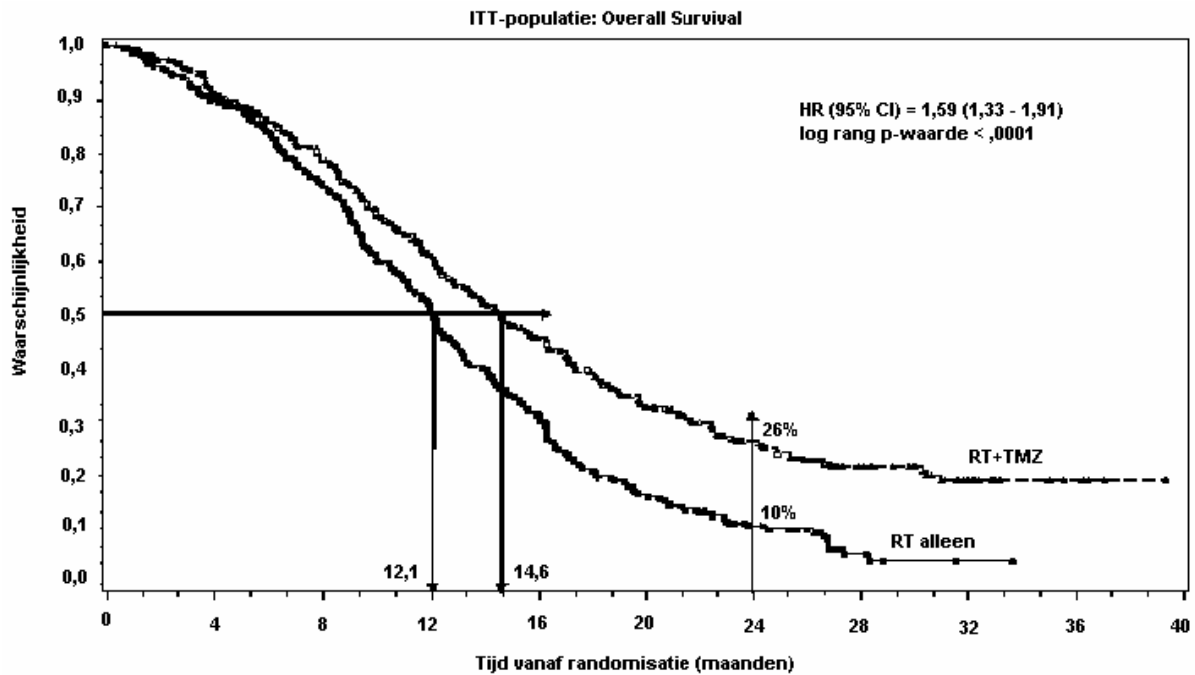
### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Een totaal aantal van 573 patiënten werd gerandomiseerd om Temozolomide + RT (n=287) of RT alleen (n=286) te krijgen. Patiënten uit de Temozolomide + RT-arm kregen gelijktijdig Temozolomide (75 mg/m<sup>2</sup>) 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 Temozolomide monotherapie (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) 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 jirovecii*-pneumonie (PCP) profylaxe was vereist tijdens RT en gecombineerde Temozolomide - therapie.

Temozolomide werd toegediend als rescuetherapie 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 Temozolomide + 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 Temozolomide -arm. De geschatte kans op overleving van 2 jaar of meer (26% vs 10%), is hoger voor de RT + Temozolomide -arm. De toevoeging van gelijktijdig Temozolomide aan RT, gevolgd door Temozolomide 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 (**Afbeelding 1**).



Afbeelding 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 Temozolomide. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29% daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van Temozolomide vs procarbazine met in totaal 225 patiënten (67% daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressievrije 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 progressievrije 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 Temozolomide 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 Temozolomide en procarbazine (log rang  $p = 0,33$ ). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de Temozolomide -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  $\geq 80$ .

De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor Temozolomide 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 Temozolomide 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 Temozolomide 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 event-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44% met een mediane event-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije 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 progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

## Pediatrische populatie

Orale Temozolomide 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 Temozolomide is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Temozolomide 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 en nucleïnezuur, 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 O<sup>6</sup> en N<sup>7</sup> posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van Temozolomide bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC ~ 2,4% en 23% respectievelijk. *In vivo* was de t<sub>1/2</sub> van MTIC gelijk aan die van Temozolomide, namelijk 1,8 uur.

## Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt Temozolomide 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 <sup>14</sup>C-gelabeld Temozolomide bedroeg de gemiddelde fecale excretie van <sup>14</sup>C gedurende 7 dagen na de inname 0,8%, hetgeen wijst op een volledige absorptie.

## Distributie

Temozolomide 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 Temozolomide 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 Temozolomide in de liquor cerebrospinalis was ongeveer 30% van die in het plasma, wat overeenkomt met gegevens uit dierproeven.

## Eliminatie

De halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van <sup>14</sup>C 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.

### Speciale patiëntengroepen

Analyse van de op populaties gebaseerde farmacokinetische gegevens van Temozolomide toonde aan dat de plasmaklaring van Temozolomide 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 leverfunctiestoornis 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 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 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 als klinisch relevant beschouwd.

Temozolomide is een embryotoxische, teratogene en genotoxische alkylerende stof. Temozolomide 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 Temozolomide; 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/salmonella-test en de humane perifere bloedlymfocytentest (HPBL) voor chromosoomafwijkingen toonden een positieve mutagene respons aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule inhoud

Lactose anhydraat  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat  
Wijnsteenzuur  
Stearinezuur

#### Omhuysel van de capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol

Titaandioxide (E171)  
Zonnegeel FCF (E110)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.  
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen fles met witte polypropyleen kindveilige schroefdop en voorzien van een polyethyleenafdichting die 5 of 20 capsules bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **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 Ridoca 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 het bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AENORASIS S.A.  
17 Trapezountos & A. Papandreou street  
151 27 Melissa, Athens  
Griekenland

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

RVG 106604

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 november 2010  
Datum van laatste verlenging: 3 november 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**



Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 25 mei 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.