

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide FAIR-MED 5 mg, Capsules harde.  
Temozolomide FAIR-MED 20 mg, Capsules harde.  
Temozolomide FAIR-MED 100 mg, Capsules harde.  
Temozolomide FAIR-MED 140 mg, Capsules harde.  
Temozolomide FAIR-MED 180 mg, Capsules harde.  
Temozolomide FAIR-MED 250 mg, Capsules harde.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 mg harde capsule bevat 399,3 mg lactose-anhydraat.  
Elke 20 mg harde capsule bevat 384,3 mg lactose-anhydraat.  
Elke 100 mg harde capsule bevat 61,7 mg lactose-anhydraat.  
Elke 140 mg harde capsule bevat 86,4 mg lactose-anhydraat.  
Elke 180 mg harde capsule bevat 111,1 mg lactose-anhydraat.  
Elke 250 mg harde capsule bevat 154,3 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, harde.

5 mg: de harde gelatine capsules zijn maat 0 en hebben een ondoorzichtig groen kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "5" in zwarte inkt.  
20 mg: de harde gelatine capsules zijn maat 0 en hebben een ondoorzichtig oranje kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "20" in zwarte inkt.  
100 mg: de harde gelatine capsules hebben een maat 0 en hebben een ondoorzichtig paars kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "100" in zwarte inkt.  
140 mg: de harde gelatine capsules zijn maat 0 en hebben een ondoorzichtig blauw kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "140" in zwarte inkt.  
180 mg: de harde gelatine capsules zijn maat 0 en hebben een ondoorzichtig chocolade bruin kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "180" in zwarte inkt.  
250 mg: de harde gelatine capsules zijn maat 0 en hebben een ondoorzichtig wit kapje/ondoorzichtige witte romp. De romp is bedrukt met "250" in zwarte inkt.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide FAIR-MED 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

Temozolomide FAIR-MED 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

Temozolomide FAIR-MED harde capsules worden 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/m<sup>2</sup> gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties zijn niet aanbevolen, maar uitstel of stopzetting van de toediening van TMZ dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria.

De 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 alopecia, misselijkheid en braken).

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

<i>Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ</i>		
Toxiciteit	TMZ onderbreking <sup>a</sup>	TMZ stopzetting
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 alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 2	CTC Graad 3 of 4
---	-------------	------------------

a: Concomitante behandeling met 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 alopecia, misselijkheid, braken).

#### *Monotherapiefase*

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. 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 alopecia, 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 TMZ). De dosis dient te worden verminderd of de toediening dient te worden stopgezet volgens Tabel 3.

Dosisniveau	Dosis TMZ (mg/m <sup>2</sup> /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

Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau <sup>a</sup>	Zet TMZ stop
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 alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, 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 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

### Speciale patiëntengroepen

#### *Pediatrische patiënten*

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient TMZ 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 TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Patiënten met lever- of nierfalen*

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en 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 nierfalen. 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 leeftijd. Echter, oudere patiënten (> 70 jaar oud) lijken een verhoogd risico te lopen op neutropenie en trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Temozolomide FAIR-MED harde capsules moeten op een nuchtere maag 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 of voor een 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**

### 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.

### 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).

#### *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, vertoonden een hoog risico om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen schema (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 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 fataal respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die TMZ 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 TMZ (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. Levotoxiciteit 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 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 recidiverend 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

Met TMZ 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 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>.

#### 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 rubrieken 4.2 en 5.1).

#### Oudere patiënten (> 70 jaar oud)

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

#### Mannelijke patiënten

Mannen die behandeld worden met TMZ dient aangeraden te worden geen kind te verwekken tot 6 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 galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken.

### **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-triazeno-imidazol-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 FAIR-MED toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H2-receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. 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/m<sup>2</sup> TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Temozolomide FAIR-MED harde capsules dienen 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 moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met TMZ.

#### Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om tijdens gebruik van TMZ effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen.

#### Mannelijke fertiliteit

TMZ kan genotoxische effecten hebben. Daarom dient mannen die ermee behandeld worden, te worden aangeraden geen kind te verwekken tot 6 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**

TMZ heeft geringe 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 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 of 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/orgaanklassen 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 (frequentie 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, petechie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Cushingoïd <sup>c</sup>
Soms:	Diabetes insipidus
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde 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, hypo-esthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie <sup>d</sup> , paresthesie, somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, gevoelsstoornis, 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, diep veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</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, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus
Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythrodermia, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie

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, perifeer oedeem <sup>i</sup>
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichts-oedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen <sup>j</sup> , gewichtsafname, gewichtstoename
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 perifeer 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 dosis-limiterende toxische eigenschap van 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 neutrofiele abnormaliteiten, waaronder

neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytopenie, 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 van wie nadir neutrofielentellingen beschikbaar waren en 110 vrouwelijke en 174 mannelijke patiënten van 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 TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hooggradig astrocytoom, bij een behandelingsschema van 5 dagen lang dagelijkse toediening, elke 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verdraagbaarheid in kinderen naar verwachting vergelijkbaar met die in 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](http://www.lareb.nl)

## **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. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is naar verwachting ernstiger 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-orgaanfalen uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen 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.

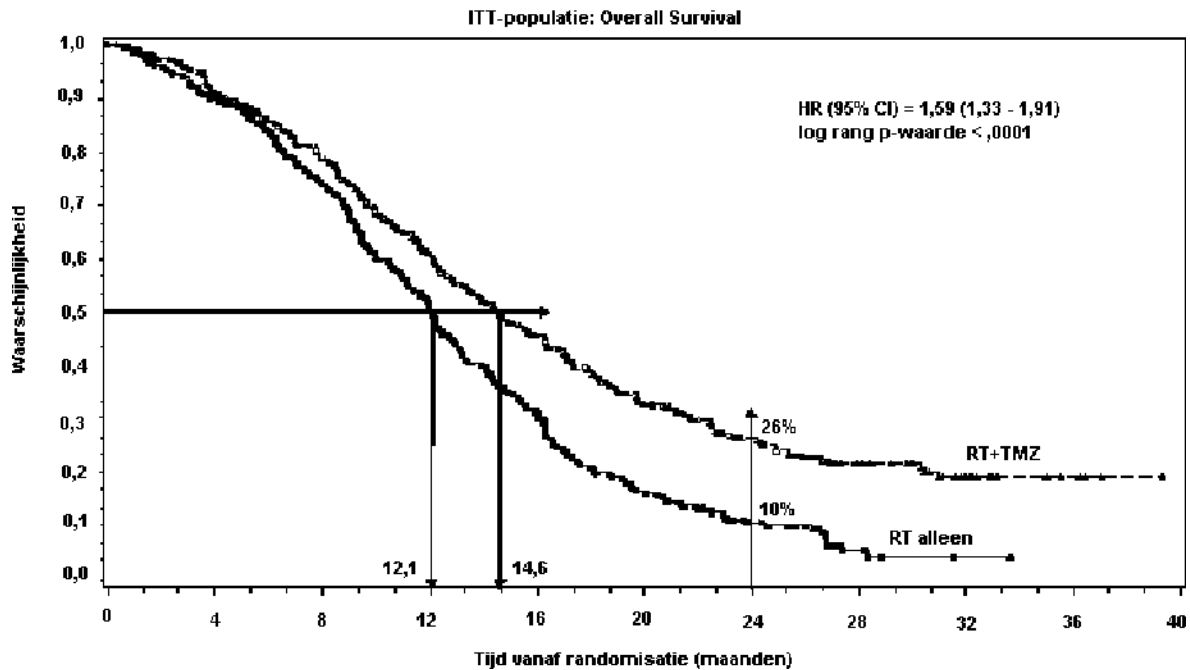
#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Een totaal aantal van 573 patiënten werd gerandomiseerd om TMZ + RT (n=287) of RT alleen (n=286) te krijgen. Patiënten uit de TMZ + RT-arm kregen gelijktijdig TMZ (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 TMZ 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 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).



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 vergelijkbaar 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 niet-vergelijkend 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 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  $\geq$  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 multi-center 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 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 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 TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC ~ 2,4 % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de  $t_{1/2}$  van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

#### 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 <sup>14</sup>C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde faecale excretie van <sup>14</sup>C 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 sterk te reageren met sterk 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 <sup>14</sup>C is renaal.

Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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 patiëntenpopulaties

Analyse van de op populatiefarmacokinetiek 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.

Pediatrie 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.

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 mammacarcinomen, 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 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**

#### Capsule inhoud:

Lactose anhydraat

Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

#### Omhuysel van de capsule (maat 0):

5 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Indigokarmijn – FD&C Blauw 2 (E 132)

20 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

100 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Rood ijzeroxide (E 172)

Indigokarmijn – FD&C Blauw 2 (E 132)

140 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Indigokarmijn – FD&C Blauw 2 (E 132)

180 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Rood ijzeroxide (E 172)

Zwart ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

250 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Drukinkt:

Zwarte inkt:

Schellak

Propyleenglycol

Gezuiverd water

Natriumammonium oplossing

Kaliumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E 172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**



HDPE flessen: 2 jaar

Sachets: 24 maanden

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Verpakking met HDPE fles

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

Verpakking met sachets

5 mg, 20 mg: bewaren beneden 25°C

100 mg, 140 mg, 180 mg en 250 mg: bewaren beneden 30°C

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

Witte ondoorzichtige hoge dichtheid polyethyleen flessen met een polypropyleen 'duw-en-draai-dop', met polyester spiraal en droogmiddel, met 5 capsules.

Sachets gemaakt uit papier op lineaire lage dichtheid polyethyleen (buitenlaag), aluminium en ethyleen acrylzuur co-polymeer (binnenlaag). Elke sachet bevat 1 harde capsule en wordt geleverd in een kartonnen doos.

De doos bevat 5 of 20 harde capsules, per stuk verpakt in sachets.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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 temozolomide in aanraking komt met de huid of slijmvlies, dient deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Aan patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht 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.

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

Fairmed Healthcare GmbH  
Dorotheenstraße 48  
22301 Hamburg  
Duitsland  
pv@fair-med.com

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

Temozolomide FAIR-MED 5 mg, Capsules harde: RVG 109653  
Temozolomide FAIR-MED 20 mg, Capsules harde: RVG 109654  
Temozolomide FAIR-MED 100 mg, Capsules harde: RVG 109655  
Temozolomide FAIR-MED 140 mg, Capsules harde: RVG 109656  
Temozolomide FAIR-MED 180 mg, Capsules harde: RVG 109657  
Temozolomide FAIR-MED 250 mg, Capsules harde: RVG 109658

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2013.  
Datum van laatste verlenging: 27 september 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.3 en 7: 20 oktober 2021