

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Glenmark 5 mg, harde capsules  
Temozolomide Glenmark 20 mg, harde capsules  
Temozolomide Glenmark 100 mg, harde capsules  
Temozolomide Glenmark 140 mg, harde capsules  
Temozolomide Glenmark 180 mg, harde capsules  
Temozolomide Glenmark 250 mg, harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard, 5 mg: De harde gelatinecapsule zijn maat 0 en hebben een groene opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "5" in zwarte inkt.  
20 mg: De harde gelatinecapsules zijn maat 0 en hebben een oranje opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "20" in zwarte inkt.  
100 mg: De harde gelatinecapsules zijn maat 0 en hebben een paarse opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "100" in zwarte inkt.  
140 mg: De harde gelatinecapsules zijn maat 0 en hebben een blauwe opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "140" in zwarte inkt.  
180 mg: De harde gelatinecapsules zijn maat 0 en hebben een chocoladebruine opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "180" in zwarte inkt.  
250 mg: De harde gelatinecapsules zijn 0 en hebben een witte opake dop/witte opake romp. De romp is bedrukt met "250" in zwarte inkt.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Glenmark harde capsules zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd glioblastoma multiforme in combinatie met radiotherapie (RT) en vervolgens als monotherapie.
- kinderen vanaf de leeftijd van drie jaar, adolescenten en volwassen patiënten met maligne glioom, zoals glioblastoma multiforme of anaplastisch astrocytoma, die recidief of progressie na standaardtherapie vertonen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Temozolomide Glenmark harde capsules dienen uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de oncologische behandeling van hersentumoren.

Behandeling met anti-emetica kan worden toegediend (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

#### *Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd glioblastoma multiforme*

Temozolomide Glenmark harde capsules worden toegediend in combinatie met focale radiotherapie (combinatiebehandelingsfase) gevolgd door maximaal 6 cycli temozolomide (TMZ) monotherapie (monotherapiefase).

#### *Combinatiebehandelingsfase*

TMZ wordt oraal toegediend in een dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Er worden geen dosisverlagingen geadviseerd, maar vertragen of stoppen met de toediening van TMZ dient wekelijks te worden bepaald in overeenstemming met hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria. Toediening van TMZ kan gedurende de volledige combinatiebehandelingsperiode van 42 dagen durende (tot maximaal 49 dagen) worden voortgezet wanneer aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

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

Tijdens de behandeling dient wekelijks een volledige bloedtelling te worden verkregen. Toediening van TMZ dient tijdelijk te worden onderbroken of permanent te worden gestopt tijdens de combinatiebehandelingsfase in overeenstemming met de hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria zoals vermeld in Tabel 1.

<i>Tabel 1. Onderbreking of stoppen met TMZ-dosering tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ</i>		
Toxiciteit	TMZ-onderbreking <sup>a</sup>	Stoppen met TMZ
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 is 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 voltooiing van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in maximaal 6 cycli. Dosis in Cyclus 1 (monotherapie) is  $150 \text{ mg/m}^2$  eenmaal per dag gedurende 5 dagen gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Aan het begin van Cyclus 2 wordt de dosis verhoogd tot  $200 \text{ mg/m}^2$  wanneer de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad  $\leq 2$  is (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken), de absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  is en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  is. Wanneer de dosis niet werd verhoogd bij Cyclus 2, dient de verhoging niet in volgende cycli plaats te vinden. Na verhoging blijft de dosis op  $200 \text{ mg/m}^2$  per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien toxiciteit optreedt. Dosisreducties en stoppen tijdens de monotherapiefase dienen te worden toegepast in overeenstemming met Tabel 2 en 3.

Tijdens de behandeling dient op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis TMZ) een volledige bloedtelling te worden verkregen. De dosis dient te worden verlaagd of de toediening dient te worden gestopt in overeenstemming met Tabel 3.

*Tabel 2. TMZ-dosisniveaus voor monotherapie*

Dosisniveau	TMZ-dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ )	Opmerkingen
-1	100	Verlaging voor eerdere toxiciteit
0	150	Dosis tijdens Cyclus 1
1	200	Dosis tijdens Cycli 2-6 in afwezigheid van toxiciteit

*Tabel 3. TMZ-dosisreductie of stoppen tijdens monotherapie*

Toxiciteit	Verlaag TMZ met 1 dosisniveau <sup>a</sup>	Stoppen met TMZ
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 vermeld in Tabel 2.

- b: TMZ dient te worden gestopt indien:
- dosisniveau -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
  - dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken) treedt opnieuw op na dosisreductie.

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

Een behandelingscyclus omvat 28 dagen. Bij patiënten die niet eerder werden behandeld met chemotherapie wordt TMZ oraal toegediend in een dosis van eenmaal per dag 200 mg/m<sup>2</sup> gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door een onderbreking van de behandeling van 23 dagen (28 dagen in totaal). Bij patiënten die eerder werden behandeld met chemotherapie, is de aanvangsdosis eenmaal per dag 150 mg/m<sup>2</sup>, te verhogen in de tweede cyclus tot eenmaal per dag 200 mg/m<sup>2</sup>, gedurende 5 dagen wanneer er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4)

Speciale patiëntengroepen

*Pediatrische patiënten*

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient TMZ alleen te worden gebruikt bij recidiverend of progressief maligne glioom. De ervaring bij deze kinderen is zeer beperkt (zie rubriek 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 nierinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van TMZ was vergelijkbaar bij patiënten met normale leverfunctie en bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-klasse C) of bij nierinsufficiëntie. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ, is het niet waarschijnlijk dat dosisverlagingen nodig zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of enige mate van nierinsufficiëntie. Men dient echter voorzichtig te zijn bij toediening van TMZ bij deze patiënten.

*Oudere patiënten*

Uit een farmacokinetische analyse van een populatie patiënten van 19-78 jaar, wordt TMZ-kларing niet beïnvloed door leeftijd. Oudere patiënten (> 70 jaar oud) lijken echter een verhoogd risico op neutropenie en trombocytopenie te lopen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Temozolomide Glenmark harde capsules dienen in nuchtere toestand te worden toegediend.

De capsules moeten heel worden doorgeslikt met een glas water en mogen niet geopend of op gekauwd worden.

In geval van braken na toediening van de dosis dient die dag geen tweede dosis te worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 TMZ en RT hebben ontvangen in een pilottrial voor het verlengde 42-dagen schema vertoonden een met name risico op het ontwikkelen van *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PCP). Profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT ontvangen voor het 42-dagen schema (met een maximum van 49 dagen) ongeacht de lymfocytentelling. Indien lymfopenie optreedt, dient profylaxe te worden voortgezet tot herstel of lymfopenie tot graad  $\leq 1$ .

PCP kan vaker voorkomen wanneer 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. Levertoxiciteit kan verscheidene weken of langer na de laatste behandeling met temozolomide optreden.

##### Maligniteiten

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

### Anti-emetische therapie

Misselijkheid en braken worden zeer vaak in verband gebracht 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 voorafgaand aan de aanvangsdosis 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 toediening 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 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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  en  $200 \text{ mg/m}^2$ . De laagst aanbevolen dosis is  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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)

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.

### 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 met TMZ 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 galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (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 afzonderlijk fase I studie, resulteerde toediening van TMZ met ranitidine niet in wijzigingen in de mate van absorptie van temozolomide of de blootstelling aan zijn actieve metaboliet monomethyl-triazeno-imidazool-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 Glenmark 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 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 owaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens in 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 Glenmark harde capsules dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënte op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in moedermelk; daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met TMZ.

## Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moetentijdens 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 dient 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 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 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**

#### Ervaring 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 glijoom 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 de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). 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†, pancytopenie, petechiae
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Cushingoïd <sup>e</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, insomnie
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, anathie
<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, sensibele stoornis, afwijkende coördinatie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis <sup>c</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:	Gehoorbeshadiging, 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 mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtwegsinfectie
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , interstitiëlepneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn <sup>h</sup> , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening, hemorrhoiden, 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, erythroderma, 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 hemorragie, menorragie, amenorroe, vaginitis, borstniet, 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, 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 toxiciteit voor de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden damengenomen 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 trombocytanafwijkingen, 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 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 cumulatieve myelosuppressie waargenomen. De aanwezigheid van trombocytopenie kan het risico op bloeding verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infectie verhogen.

#### *Geslacht*

Een farmacokinetische populatieanalyse van klinische trialervaring omvatte 101 vrouwelijke en 169 mannelijke proefpersonen voor wie nadir neutrofielentellingen beschikbaar waren en 110 vrouwelijke en 174 mannelijke patiëntenvoor 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 vs 4 % van de mannelijke proefpersonen en Graad 4 trombocytopenie bij 8 % van de vrouwelijke vs 3 % van de mannelijke proefpersonen in de eerste

behandelingscyclus. In een studie met 288 proefpersonen met onlangs gediagnosticeerd glioblastoma multiforme, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 3 % van de vrouwelijke vs 0 % van de mannelijke proefpersonen en Graad 4 trombocytopenie bij 1 % van de vrouwelijke vs 0 % van de mannelijke proefpersonen 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 dagelijks 5 dagen lang om de 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verdraagbaarheid bij kinderen naar verwachting vergelijkbaar met die 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Doses van 500, 750, 1.000 en 1.250 mg/m<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) zijn klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht ernstiger bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in een enkele cyclus, gedurende 5 dagen) werd door één patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexie, multi-orgaanfalen 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 langdurig en resulterend in overlijden. In geval van een overdosering is hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen - Andere alkylerende middelen, ATC-code: L01A X03

#### Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot actieve monomethyl-triazenoimidazool-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 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.

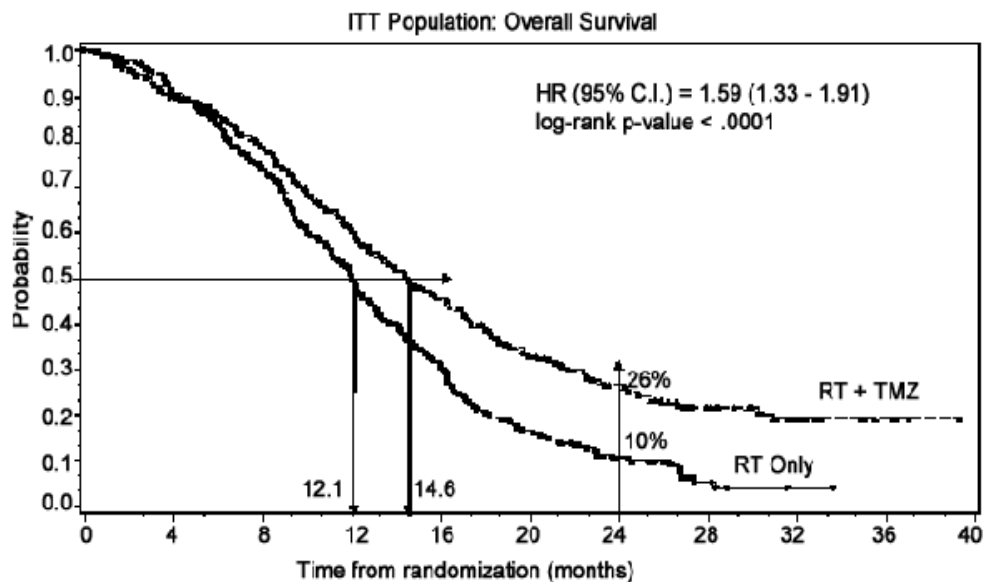
#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Een totaal aantal 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 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 4 weken na de stpuyetting 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 %) in 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-rank 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 totale 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 overallsurvival en tijd tot progressie dezelfde waren. Er blijken echter geen onaanvaardbarerisico's aanwezig te zijn in deze patiëntengroep.

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over 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-vergelijkende onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan eerder chemotherapie) en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs. procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was het primaire eindpunt

progressievrije overleving (PFS) gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het voornaamste eindpunt.. In de niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediane progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediane totale overleving was 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In de gerandomiseerde actief-gecontroleerde 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 rank  $p = 0,0063$ ). De mediaan overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine, (log rank  $p = 0,33$ ). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60 %) dan bin 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 tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals gegevens over tijd tot verslechtering van de index (daling tot een KPS van  $< 70$  of een daling met minstens 30 punten). De mediane tijden voor progressie in deze eindpunten varieerden van 0,7 tot 2,1 maanden langer voor TMZ dan voor procarbazine (log rank  $p = < 0,01$  tot  $0,03$ ).

### *Recidiverend anaplastisch astrocytoma*

In een prospectief fase-II-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoma bij eerste terugval, dat in meerdere centra uitgevoerd werd de 6 maanden 46 %. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de overlall 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 progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren den werkzaamheid. 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.

### Pediatrie patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrie 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. 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 alkylende 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  $\sim 2,4$  % 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 al 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 dat het reageert met sterk aan proteïnen gebonden agentia.

PET-onderzoeken bij de mens en preklinische gegevens suggereren dat TMZ de bloed-hersenbarrière 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 dierproeven.

### Eliminatie

De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieroute 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 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 overeen 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, in 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 beschouwd als zijde klinisch relevant.

TMZ is een embryotoxisch, teratogeen en genotoxisch alkylerende stof. TMZ is toxischer voor 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 oncogene effecten van TMZ; de eerste

tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatieperiode is zeer kort, zelfs voor een alkylenderend 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

#### Capsule-omhulsel, Maat 0:

5 mg:  
gelatine,  
titaandioxide (E 171),  
geel ijzeroxide (E 172),  
indigokarmijn (E132)

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:  
gGelatine  
titaandioxide (E 171)  
indigokarmijn FD&C blauw 2 (E 132)

180 mg:  
gelatine  
titaandioxide (E 171)

ijzeroxide rood (E 172)  
ijzeroxide zwart (E 172)  
ijzeroxide geel (E 172)

250 mg:  
gelatine



titaandioxide (E 171)

Drukinkt

zwarte inkt:

wchellak

macrogol

swterke ammoniakoplossing

kaliiumhydroxide

ijzerioxide zwart (E 172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Sachets: 5 mg: 24 maanden

20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg en 250 mg: 2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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**

Sachets

De sachets zijn gemaakt van papier op lineair polyethyleen met lage dichtheid (buitenlaag), aluminium en ethyleenacrylzuurco-polymeer (binnenlaag). Elke sachet bevat 1 harde capsule en wordt geleverd in een kartonnen doos.

De doos bevat 5 of 20 harde capsules, individueel verzegeld in sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en adere instructies**

De capsules dienen niet te worden geopend. Indien een capsule beschadigd raakt, moet contact van de poederinhoud met huid of slijmvlies worden voorkomen. Indien Temozolomide Glenmark in aankaring komt met de huid of slijmvliesen, 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4  
Tsjechië

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

Temozolomide Glenmark 5 mg, harde capsules: RVG 110831  
Temozolomide Glenmark 20 mg, harde capsules: RVG 110834  
Temozolomide Glenmark 100 mg, harde capsules: RVG 110836  
Temozolomide Glenmark 140 mg, harde capsules: RVG 110838  
Temozolomide Glenmark 180 mg, harde capsules: RVG 110839  
Temozolomide Glenmark 250 mg, harde capsules: RVG 110840

## **9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 oktober 2013  
Datum van laatste verlenging: 17 september 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4, 4.6, 4.8: 10 februari 2022