

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide AmaroX 5 mg, harde capsules  
Temozolomide AmaroX 20 mg, harde capsules  
Temozolomide AmaroX 100 mg, harde capsules  
Temozolomide AmaroX 140 mg, harde capsules  
Temozolomide AmaroX 180 mg, harde capsules  
Temozolomide AmaroX 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(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule van 5 mg bevat 93 mg watervrij lactose.  
Elke harde capsule van 20 mg bevat 16 mg watervrij lactose.  
Elke harde capsule van 100 mg bevat 82 mg watervrij lactose.  
Elke harde capsule van 140 mg bevat 115 mg watervrij lactose.  
Elke harde capsule van 180 mg bevat 148 mg watervrij lactose.  
Elke harde capsule van 250 mg bevat 206 mg watervrij lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

*Temozolomide AmaroX 5 mg*: opake, harde gelatinecapsules met groene cap & witte body, maat '3', met de opdruk '13' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

*Temozolomide AmaroX 20 mg*: opake, harde gelatinecapsules met gele cap & witte body, maat '4', met de opdruk '14' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

*Temozolomide AmaroX 100 mg*: opake, harde gelatinecapsules met roze cap & witte body, maat '1', met de opdruk '15' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

*Temozolomide AmaroX 140 mg*: opake, harde gelatinecapsules met blauwe cap & witte body, maat '0', met de opdruk '16' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

*Temozolomide AmaroX 180 mg*: opake, harde gelatinecapsules met oranje cap & witte body, maat '0', met de opdruk '17' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

*Temozolomide AmaroX 250 mg*: opake, harde gelatinecapsules met witte cap & witte body, maat '0', met de opdruk '18' op de cap en 'H' op de body, gevuld met een vaalwit tot bleekroze granulaïr poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide AmaroX is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

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

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

##### *Concomiterende fase*

TMZ wordt oraal toegediend in doses van 75 mg/m<sup>2</sup> daags gedurende 42 dagen, gelijktijdig met lokale radiotherapie (60 Gy 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 toediening van TMZ kan worden voortgezet gedurende de hele combinatiebehandelingsperiode van 42 dagen (tot 49 dagen) als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

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

Tijdens de behandeling moet wekelijks een volledig bloedbeeld worden verkregen. 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.

<b>Toxiciteit</b>	<b>Onderbreking van TMZ<sup>a</sup></b>	<b>Staken van TMZ</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 non-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken)	CTC graad 2	CTC graad 3 of 4

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

### *Monotherapiefase*

Vier weken na beëindiging van de combinatiebehandelingsfase met TMZ + RT wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosering in cyclus 1 (monotherapie) is 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Aan het begin van cyclus 2 wordt de dosering verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> als de CTC non-hematologische toxiciteit voor cyclus 1  $\leq$  graad 2 (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken), de absolute neutrofielentelling  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Als de dosering voor cyclus 2 niet is verhoogd, mag deze voor de volgende cycli ook niet worden verhoogd. Als de dosis eenmaal verhoogd is, blijft deze ingesteld op 200 mg/m<sup>2</sup> per dag voor de eerste 5 dagen van alle volgende cycli, behalve als er toxiciteit optreedt. Tijdens de monotherapie fase dienen beslissingen wat betreft dosisreducties en staken van de behandeling te worden genomen aan de hand van Tabel 2 en Tabel 3.

Tijdens de behandeling dient het volledige bloedbeeld te worden bepaald 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.

Doseringsniveau	TMZ dosis (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Opmerkingen
-1	100	Reductie wegens eerdere toxiciteit
0	150	Dosering tijdens cyclus 1
1	200	Dosering tijdens cycli 2-6 bij afwezigheid van toxiciteit

Toxiciteit	Reductie van 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 non-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken)	CTC graad 3	CTC graad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ-dosisniveaus worden weergegeven in tabel 2.

b: Behandeling met TMZ moet worden gestaakt als:

- dosisniveau -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecie, nausea, braken) recidiveert na dosisreductie

### Volwassen patiënten en pediatrische patiënten vanaf 3 jaar 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> per dag, 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 verminderde lever- of nierwerking*

De farmacokinetische parameters van TMZ waren vergelijkbaar bij patiënten met een normale leverfunctie en bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child's klasse C) of met nierfalen. 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. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ wordt toegediend aan deze patiënten.

### *Ouderen*

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

## Wijze van toediening

Temozolomide AmaroX moet in nuchtere toestand toegediend worden.

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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).

### *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een proefonderzoek voor het aanhoudende schema van 42 dagen vertoonden een bijzonder risico om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te

ontwikkelen. Daarom dienen alle patiënten die 42 dagen lang (maximaal 49 dagen) TMZ en RT krijgen, profylaxe tegen PCP krijgen, ongeacht de lymfocytentelling. Bij lymfopenie dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie tot graad  $\leq 1$  is hersteld of is verdwenen.

PCP kan vaker voorkomen indien TMZ toegediend wordt gedurende een langere behandelingsperiode. Alle patiënten die met TMZ worden behandeld, vooral patiënten die steroïden krijgen toegediend, moeten echter nauwkeurig worden gecontroleerd op PCP, ongeacht de behandelingsduur. Fatale respiratoire insufficiëntie is gemeld bij patiënten die TMZ gebruiken, met name 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

Leverbeschadiging, waaronder fataal leverfalen, werd gemeld in patiënten behandeld met TMZ (zie rubriek 4.8). Baseline leverfunctie testen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling. Indien abnormaal, dienen de artsen het baten / risico vóór het initiëren van temozolomide inclusief het potentieel voor fataal leverfalen, te beoordelen. Bij patiënten met een 42 daagse behandelingscyclus moeten de leverfunctietesten halverwege deze cyclus worden herhaald. Voor alle patiënten moeten leverfunctietesten worden gecontroleerd na elke behandelingscyclus. Voor patiënten met significante leverfunctiestoornissen dienen artsen de baten / risico van voortzetting van de behandeling te beoordelen. Levertoxiciteit kan enkele weken of meer na de laatste behandeling met temozolomide optreden.

### Maligniteiten

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

### Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ. Een anti-emetische behandeling kan voor of na toediening van TMZ toegediend worden.

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

Anti-emetische profylaxe wordt aanbevolen vóór de initiële dosis van de combinatiebehandelingsfase en het 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

Patiënten die behandeld worden met TMZ kunnen myelosuppressie ervaren, waaronder langdurige pancytopenie, hetgeen kan leiden tot aplastische anemie, wat in sommige gevallen heeft geleid tot een fatale afloop. In sommige gevallen bemoeilijkt de blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen geassocieerd met aplastische anemie, waaronder carbamazepine, fenytoïne, en

sulfamethoxazol / trimethoprim, de beoordeling. Voordat de dosis toegediend wordt, moet aan de volgende laboratoriumparameters voldaan zijn: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjestelling  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Een volledige bloedtelling moet 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>.

### 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).

### Ouderen (> 70 jaar)

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

### 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 voor de behandeling advies in te winnen over cryopreservatie van sperma (zie rubriek 4.6).

### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### 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.

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

In een aparte 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-imidazolcarboxamide (MTIC).

Toediening van TMZ met voedsel leidde tot een verlaging van 33 % in C<sub>max</sub> en een verlaging van de *area under the curve* (AUC) met 9 %.

Aangezien niet uitgesloten kan worden dat de wijziging in C<sub>max</sub> klinisch significant is, moet Temozolomide AmaroX toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H<sub>2</sub>-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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten geadviseerd worden om tijdens het gebruik van TMZ effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens het gebruik van TMZ.

#### Mannelijke vruchtbaarheid

TMZ kan genotoxische effecten hebben. Daarom dienen mannen die ermee behandeld worden, te worden aangeraden geen kind te verwekken tot 6 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen en voor 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 een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van vermoeidheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Ervaringen uit klinisch onderzoek

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 elke 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 4. Bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd multiform glioblastoom tijdens de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen</b>	
<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	
<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:	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, sensibele 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 mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn <sup>h</sup> , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastrointestinale 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, 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 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, 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 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

#### *Laboratoriumwaarden*

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

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

#### *Laboratoriumwaarden*

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 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 populatieanalyse 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 nieuw gediagnosticeerd multiform glioblastoom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 3 % van de vrouwelijke patiënten vs 0 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 1 % van de vrouwelijke patiënten vs 0 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus.

### Pediatrische patiënten

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Doseringen van 500, 750, 1000 en 1250 mg/m<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus van 5 dagen) zijn klinisch onderzocht bij patiënten. De dosisbeperkende toxiciteit was hematologisch van aard en werd bij iedere dosering gemeld, maar is naar verwachting ernstiger bij hogere doseringen. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexia, multi-organafalen en dood. Er zijn ook meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achter elkaar hebben ingenomen (maximaal 64 dagen). De bijwerkingen waren onder andere beenmergdepressie, met en zonder infectie, in sommige gevallen ernstig en geprolongeerd, met de dood tot gevolg. In geval van een overdosis wordt een hematologische evaluatie aanbevolen. Indien nodig moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot het actieve 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.

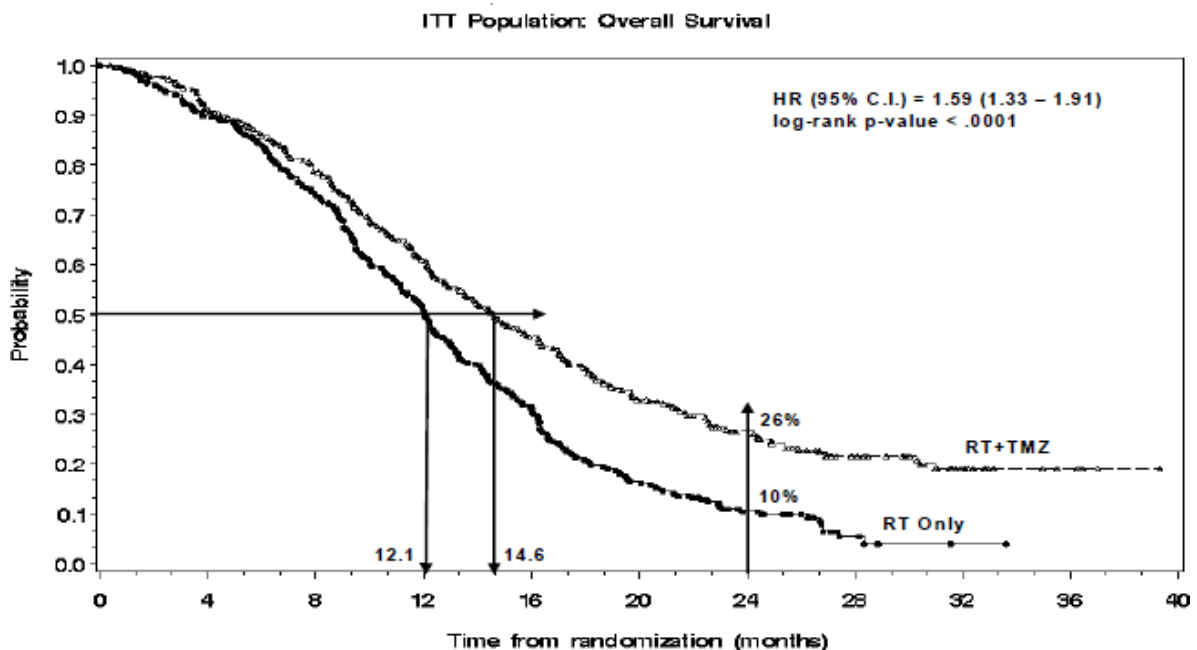
### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Nieuw 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 cyclus van 28 dagen tot 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen radiotherapie. PCP-profylaxe (*Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) 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 % BI voor HR=1,33 -1,91) met een logrank 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 nieuw gediagnosticeerd multiform glioblastoom vertoonde een statistisch significante verbetering van de Overall Survival 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 gelijkaardig waren in beide armen. In deze patiëntengroep lijken echter geen onacceptabele risico's te bestaan.

#### 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 onderzoek van TMZ vs procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitrosoureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressie-vrije overleving (PVO), 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 multicenter, prospectief fase-II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van orale TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoom bij een eerste terugval, dat in meerdere centra uitgevoerd werd, bedroeg de 6 maanden PFS 46 %. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de Overall Survival bedroeg 14,6 maanden. Het responspercentage, gebaseerd op de centrale gerecenseerde evaluatie, bedroeg 35 % (13 CR en 43 PR) voor de Intent to Treat-populatie (ITT)  $n=162$ . Bij 43 patiënten werd gerapporteerd dat de ziekte stabiel was. De 6 maanden gebeurtenisvrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenisvrije 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 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. Verondersteld wordt dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering van DNA, voornamelijk in 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 toediening worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van <sup>14</sup>C gedurende 7 dagen na de inname 0,8 %, wat wijst op een volledige absorptie.

### Distributie

TMZ vertoont een lage proteïnebinding (10 % tot 20 %) en er wordt daarom niet verwacht dat het reageert met sterk aan proteïnen gebonden agentia.

PET-onderzoeken bij de mens en preklinische gegevens suggereren dat TMZ de bloed-hersenbarrière snel passeert en aanwezig is in de liquor cerebrospinalis. Penetratie in de liquor cerebrospinalis werd bevestigd bij één patiënt; de AUC van TMZ in de liquor cerebrospinalis was ongeveer 30 % van die in het plasma, wat overeenkomt met gegevens uit dierpoeven.

### Eliminatie

De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg 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 farmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 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 voortplantingssysteem 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 zijnde klinisch relevant.

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Inhoud van de capsule:

watervrij lactose  
natriumzetmeelglycollaat type B  
wijnsteenzuur (E344)  
colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
stearinezuur (E570)

#### Capsulewand:

*Temozolomide Amarox 5 mg:*

gelatine  
indigotine (E132)  
geel ijzeroxide (E172)  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

*Temozolomide Amarox 20 mg:*

gelatine  
geel ijzeroxide (E172)  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

*Temozolomide Amarox 100 mg:*

gelatine  
rood ijzeroxide (E172)  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

*Temozolomide Amarox 140 mg:*

gelatine  
indigotine (E132)  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

*Temozolomide Amarox 180 mg:*

gelatine  
rood ijzeroxide (E172)  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

*Temozolomide Amarox 250 mg:*

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat

Drukinkt:

schellak (E904)  
propyleenglycol  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Voor blisters: 1 jaar.

Voor flessen: 2 jaar

De houdbaarheid na de eerste opening van de fles is 7 dagen als deze wordt bewaard beneden 25 °C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Amberkleurige type I glazen flessen met kinderveilige polypropyleen dop à 5 of 14 harde capsules.  
Het doosje bevat één fles.

Aluminium-Aluminium eenheidsdosisblisters bestaande uit een OPA/Aluminium/PVC formingfolie en afstribbare Aluminium afsluitfolie met hitteverzegelingslak. De blisters zijn verpakt in doosjes à 5 of 20 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

De capsules mogen niet worden geopend. Als een capsule beschadigd is, moet elk contact van het poeder met de huid of slijmvliezen worden vermeden. Als Temozolomide Amarox in contact komt met de huid of slijmvliezen, moet de betroffen plek onmiddellijk en grondig met zeep en water 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 afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederland



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

Temozolomide AmaroX 5 mg, harde capsules:	RVG 117813
Temozolomide AmaroX 20 mg, harde capsules:	RVG 117814
Temozolomide AmaroX 100 mg, harde capsules:	RVG 117815
Temozolomide AmaroX 140 mg, harde capsules:	RVG 117816
Temozolomide AmaroX 180 mg, harde capsules:	RVG 117817
Temozolomide AmaroX 250 mg, harde capsules:	RVG 117818

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2017

Datum van laatste verlenging: 24 oktober 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 22 januari 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (<https://www.cbg-meb.nl/>).