

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Koanaa 5 mg harde capsules
Temozolomide Koanaa 20 mg harde capsules
Temozolomide Koanaa 100 mg harde capsules
Temozolomide Koanaa 140 mg harde capsules
Temozolomide Koanaa 180 mg harde capsules
Temozolomide Koanaa 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Temozolomide Koanaa 5 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 130 mg watervrije lactose.

Temozolomide Koanaa 20 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 174,4 mg watervrije lactose.

Temozolomide Koanaa 100 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 83,5 mg watervrije lactose.

Temozolomide Koanaa 140 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 117,0 mg watervrije lactose.

Temozolomide Koanaa 180 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 150,4 mg watervrije lactose.

Temozolomide Koanaa 250 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 208,9 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie sectie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

5 mg harde capsule

Maat "3" harde gelatinecapsules, groene ondoorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "40" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 15,62 mm lang en heeft een dopdiameter van 5,51 mm.

20 mg harde capsule

Maat "2" harde gelatinecapsules, gele ondoorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "41" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 17,47 mm lang en heeft een dopdiameter van 5,91 mm.

100 mg harde capsule

Maat "3" harde gelatinecapsules, roze ondoorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "42" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 15,59 mm lang en heeft een dopdiameter van 5,40 mm.

140 mg harde capsule

Maat "2" harde gelatinecapsules, blauwe doorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "43" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 17,65 mm lang en heeft een dopdiameter van 6,03 mm.

180 mg harde capsule

Maat "1" harde gelatinecapsules, rode ondoorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "44" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 19,24 mm lang en heeft een dopdiameter van 6,50 mm.

250 mg harde capsule

Maat "0" harde gelatinecapsules, witte ondoorzichtige dop/witte ondoorzichtige body, afgedrukt met "SML" op de dop en "45" op de body met zwarte inkt, bevattend wit tot witachtig roze poeder. Elke capsule is ongeveer 21,59 mm lang en heeft een dopdiameter van 7,33 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Koanaa is geïndiceerd voor gebruik bij:

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

Combinatiebehandelingsfase

TMZ wordt oraal toegediend met een dagelijkse dosis van 75 mg/m² gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties 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 ^a	TMZ stopzetting
Absolute neutrofielentelling	$\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytentelling	≥ 10 en $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 2	CTC Graad 3 of 4

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

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 mg/m² eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2, wordt de dosis verhoogd tot 200 mg/m² als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad ≤ 2 is (behalve voor 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 mg/m² per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve wanneer 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.

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of -stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau ^a	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 ^b
---	-------------	--------------------------

- a. TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.
- b. TMZ moet worden stopgezet als:
 - dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
 - dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken) recidiveert na dosisreductie.

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

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 een lever- of nierfunctiestoornis

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

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Koanaa harde capsules moeten in nuchtere toestand toegediend worden.

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

Als 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 jiroveci*-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 jiroveci-pneumonie

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

PCP kan vaker voorkomen als 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 tumoren, waaronder myeloïde leukemie, zijn ook 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 $> 100 \times 10^9/l$. Als 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^2 , 150 mg/m^2 en 200 mg/m^2 . De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 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. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer TMZ wordt toegediend aan oudere patiënten.

Vrouwelijke patiënten

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

Mannelijke patiënten

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

Hulpstoffen:

Lactose

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

daarom 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 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 Koanaa toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie in fase II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochlorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H₂-receptorantagonisten 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 vergroten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij zwangere vrouwen. In preklinische onderzoeken met ratten en konijnen die 150 mg/m² TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Koanaa 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 niet bekend of TMZ in de moedermelk wordt uitgescheiden; daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met TMZ.

Vruchtbaarheid

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

Mannelijke fertiliteit

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ervaringen uit klinische studies

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

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

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van TMZ na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen worden geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (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>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis ^a , orale candidiasis
Soms:	Opportunistische infectie (waaronder PCP), sepsis [†] , Herpes-meningo-encefalitis [†] , CMV-infectie, reactivering Van CMV, hepatitis B-virus [†] , herpes simplex, reactivering van infectie, wondinfectie, gastro-enteritis ^b
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, Lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Langdurige pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	

Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, Duizeligheid, hypo-esthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie ^d , paresthesie, Somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, sensibele stoornis, afwijkende coördinatie
Oogaandoeningen	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis ^e , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Doofheid ^f , vertigo, tinnitus, oorpijn ^g
Soms:	Gehoorschadiging, hyperacusis, otitis media
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpitatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen [†] , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn ^h , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastrointestinale aandoening, hemorroïden, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Leverfalen [†] , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Rash, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus
Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythroderma, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Myopathie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie
Soms:	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

^d Waaronder neuropathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie

^e Waaronder gezichtsvermogen afgenomen, oogaandoening

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

^g Waaronder oorpain, oorongemak

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

ⁱ Waaronder perifeer oedeem, perifere zwelling

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

^k Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

[†] Waaronder gevallen met dodelijke afloop

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Laboratoriumresultaten

Myelosuppressie (neutropenie en trombocytopenie), een bekende dosis-limiterende toxiciteit voor de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumafwijkingen en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofielenafwijkingen, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytenafwijkingen, 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 stopzetting van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste paar 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 of 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 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, en trombocytopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 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 astrocytoma, 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.

4.9 Overdosering

Doses van 500, 750, 1000 en 1250 mg/m² (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, 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 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: L01AX03.

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 op de O6-positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt op de N7-positie. Er wordt aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

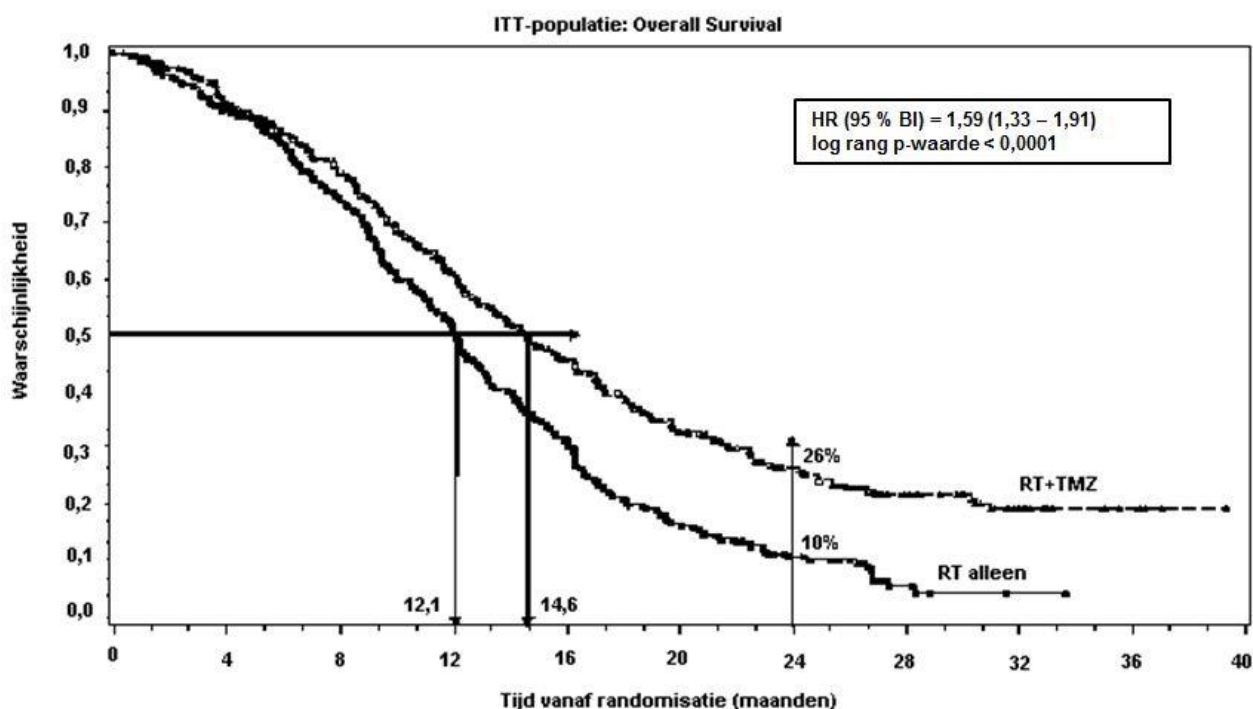
Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

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

Patiënten in de controlearm kregen enkel RT. Pneumocystis jiroveci-pneumonie (PCP) profylaxe was vereist tijdens RT en gecombineerde TMZ-therapie.

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

De hazard ratio (HR) voor overall survival bedroeg 1,59 (95 % BI 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 dezelfde waren in beide armen. Er blijken echter geen onaanvaardbare risico's aanwezig te zijn bij deze patiëntengroep.

Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met oraal 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 progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het primaire eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor 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 mediane overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang $p = 0,33$). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60 %) dan bij de procarbazinegroep (44 %) (chi-kwadraat $p = 0,019$). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS ≥ 80 .

De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals de gegevens over de tijd tot verslechtering van de performance status (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 astrocytoma

In een multicenter, prospectief fase II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoma 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 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

Oraal TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstamglioom 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 alkylerende verbinding te zijn. Er wordt aangenomen dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de DNAalkylering, voornamelijk op de O⁶- en N⁷-posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC respectievelijk $\sim 2,4$ % en 23 %. *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 ^{14}C -gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van ^{14}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 eiwit gebonden stoffen.

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 dierproeven.

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}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 lichte tot matige leverfunctiestoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal verdraagbare dosis (MTD) bedroeg echter 1000 mg/m² per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken gedurende één cyclus (5 dagen inname, 23 dagen zonder behandeling), 3 en 6 cycli werden uitgevoerd bij ratten en honden. De belangrijkste doelorganen voor de toxiciteit waren het beenmerg, het lymforeticulair systeem, de testes, het maag-darmkanaal, en, bij hogere doses, die letaal waren bij 60 % tot 100 % van de geteste ratten en honden, trad degeneratie van de retina op. De toxiciteit bleek grotendeels reversibel te zijn, behalve bijwerkingen op het mannelijke 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 neoplasma's, inclusief mammacarcinomen, keratoacanthoom van de huid en basaalceladenoom 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/salmonella-test en de humane perifere bloedlymfocytentest (HPBL) voor chromosoomafwijkingen toonden een positieve mutagene respons aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule Inhoud

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

Watervrije lactose
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Natriumzetmeelglycolaat
Wijnsteenzuur (E334)
Stearinezuur – 50

Drukinkt

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

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Sterke ammoniakoplossing (E527)
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide (E525)

Capsuleschaal

Temozolomide Koanaa 5 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
ijzeroxide Geel (E 172)
FD & C BLUE 2 (E 132)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Temozolomide Koanaa 20 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
ijzeroxide Geel (E 172)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Temozolomide Koanaa 100 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
ijzeroxide Rood (E 172)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Temozolomide Koanaa 140 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
FD & C BLUE 2 (E 132)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Temozolomide Koanaa 180 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
ijzeroxide Rood (E 172)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Temozolomide Koanaa 250 mg harde capsules

Titaandioxide (E 171)
Gelatine
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Verwijder het droogmiddel niet.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Temozolomide Koanaa harde capsules zijn verkrijgbaar in HDPE-flesverpakkingen.

De HDPE-fles is verzegeld met een moeilijk te openen door kinderen sluiting (33 mm witte, ondoorzichtige polypropyleen moeilijk te openen door kinderen sluiting met een inductie-afdichtingsfolie) en er wordt een silicagel-droogmiddel gebruikt in de flesverpakking.

Verpakkingsgrootte: elke HDPE-fles bevat 5 of 14 of 20 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Capsules zouden niet moeten zijn geopend. Als een capsule beschadigd raakt, moet contact van het poederinhoud met huid of slijmvlies worden vermeden. Als Temozolomide Koanaa in contact komt met huid en mucosa, moet het onmiddellijk en grondig worden gewassen met zeep en water.

Patiënten moeten worden geadviseerd capsules buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Per ongeluk inslikken kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanje.

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

Temozolomide Koanaa 5 mg harde capsules	RVG 134876
Temozolomide Koanaa 20 mg harde capsules	RVG 134879
Temozolomide Koanaa 100 mg harde capsules	RVG 134880
Temozolomide Koanaa 140 mg harde capsules	RVG 134881
Temozolomide Koanaa 180 mg harde capsules	RVG 134882
Temozolomide Koanaa 250 mg harde capsules	RVG 134883

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 6 augustus 2026