

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 168 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein grünes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „5“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 15,8 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe |                                      |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                            | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                          | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                          | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

### Monotherapie-Phase

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| Tabelle 2 TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie |                                          |                                                                  |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                     | TMZ Dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ ) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                 | 100                                      | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                   | 150                                      | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                   | 200                                      | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l                      | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | < 50 x 10 <sup>9</sup> /l                       | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis 150 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19-78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

##### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

##### *Pneumocystis-jirovecii* -Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

##### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

##### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0-5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktions, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Häufig:</b>                                                            | <b>Verletzung durch Bestrahlung<sup>k</sup></b> |

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

##### *Laborwerte*

Knochenmarksuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranomalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anomalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anomalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

##### *Laborwerte*

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

##### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

#### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

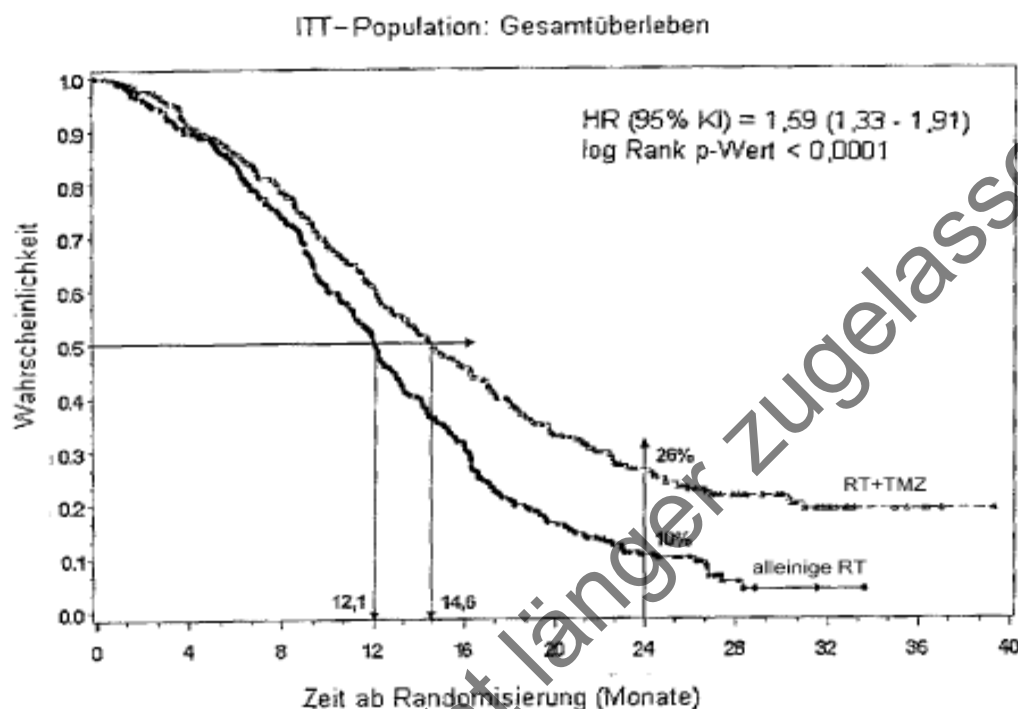


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 %, Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrate 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC  $\sim 2,4$  % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei

einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachen, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Indigocarmin (E 132)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.)

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet)  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel.

Packungsgröße: enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/001  
EU/1/10/616/002  
EU/1/10/616/025  
EU/1/10/616/026  
EU/1/10/616/037

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MMJJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 14,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein gelbes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „20“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 11,4 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| <i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i> |                                      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                                   | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                                 | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                       | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                                 | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

### *Monotherapie-Phase*

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| <i>Tabelle 2 TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i> |                                    |                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                            | TMZ-Dosis (mg/m <sup>2</sup> /Tag) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                        | 100                                | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                          | 150                                | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                          | 200                                | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | $< 1,0 \times 10^9/l$                           | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | $< 50 \times 10^9/l$                            | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19 - 78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

##### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

##### *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

##### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

##### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0-5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktions, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |                                           |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Häufig:                                                            | Verletzung durch Bestrahlung <sup>k</sup> |

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

##### *Laborwerte*

Knochenmarksuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranormalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anormalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anormalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

##### *Laborwerte*

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

##### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

#### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

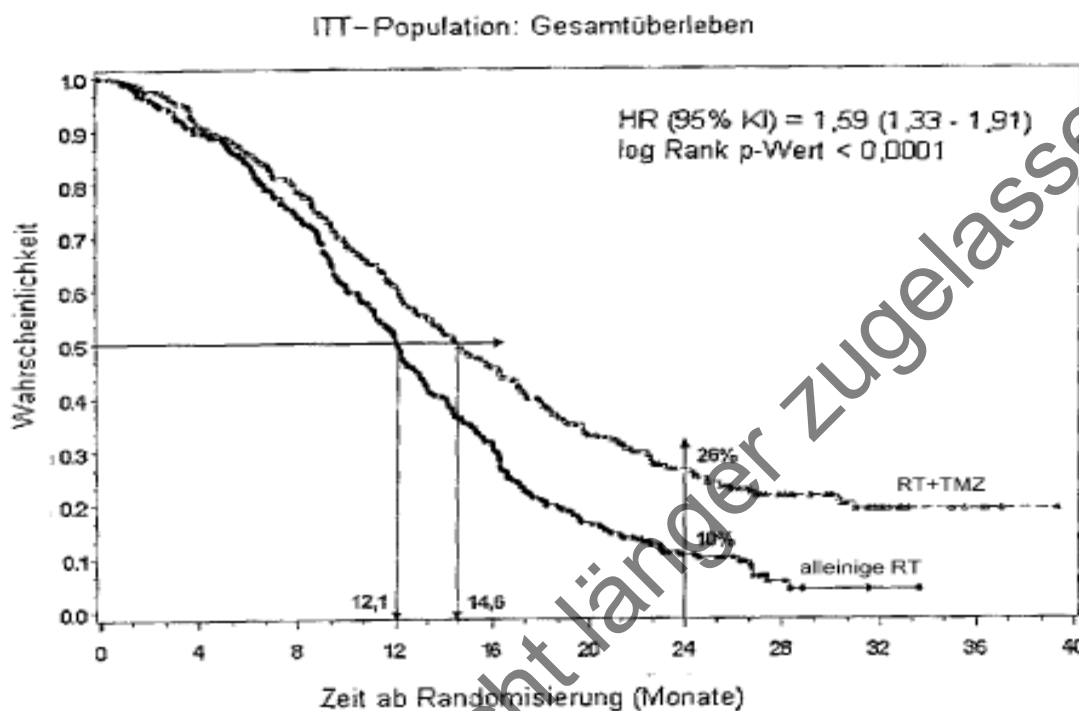


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 %, Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrates 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 2,4 % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen; die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel).

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet).  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel.  
Packungsgröße enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/005  
EU/1/10/616/006  
EU/1/10/616/027  
EU/1/10/616/028  
EU/1/10/616/038

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 73 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein rosa Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „100“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 15,8 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| <i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i> |                                      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                                   | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                                 | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                       | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                                 | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

### *Monotherapie-Phase*

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| <i>Tabelle 2 TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i> |                                    |                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                            | TMZ-Dosis (mg/m <sup>2</sup> /Tag) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                        | 100                                | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                          | 150                                | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                          | 200                                | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | $< 1,0 \times 10^9/l$                           | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | $< 50 \times 10^9/l$                            | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19-78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten ( $> 70$  Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

#### *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

#### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

#### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potentielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8)

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0-5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktion, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |                                           |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Häufig:                                                            | Verletzung durch Bestrahlung <sup>k</sup> |

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

##### *Laborwerte*

Knochenmarkssuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranomalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anomalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anomalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

##### *Laborwerte*

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

##### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

#### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

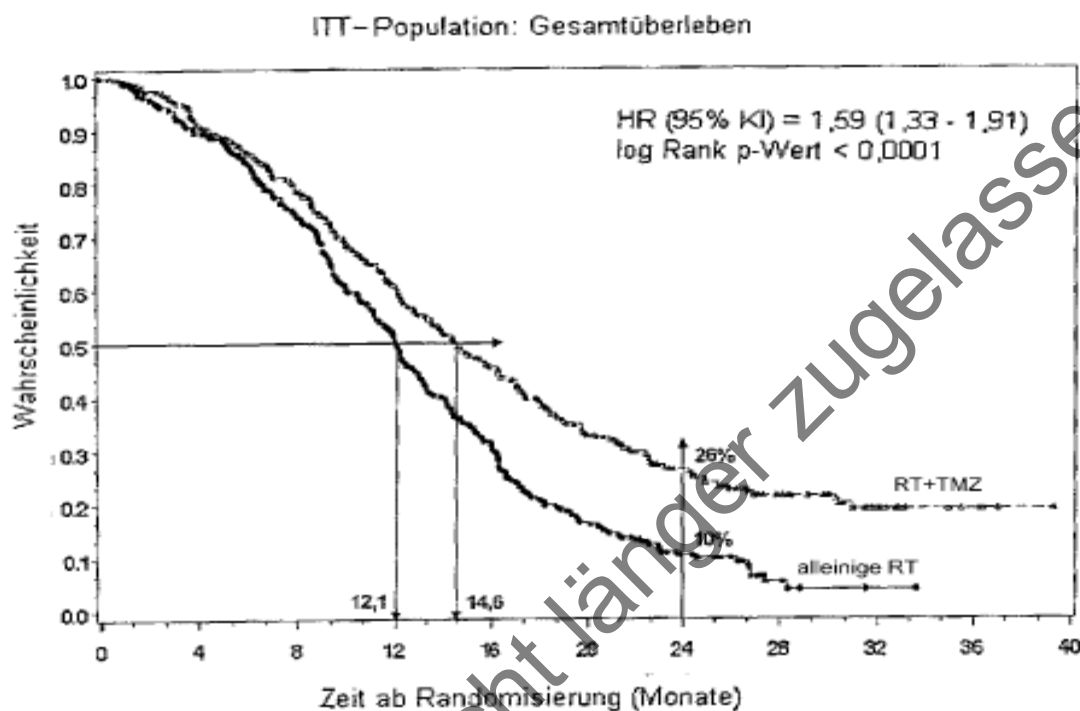


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 %, Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrates 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 2,4 % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen; die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel).

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet).  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel.  
Packungsgröße enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/009  
EU/1/10/616/010  
EU/1/10/616/029  
EU/1/10/616/030  
EU/1/10/616/039

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 102,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein transparentes blaues Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „140“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 19,3 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| <i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i> |                                      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                                   | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                                 | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                       | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                                 | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

#### *Monotherapie-Phase*

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| <i>Tabelle 2 TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i> |                                    |                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                            | TMZ Dosis (mg/m <sup>2</sup> /Tag) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                        | 100                                | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                          | 150                                | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                          | 200                                | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | $< 1,0 \times 10^9/l$                           | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | $< 50 \times 10^9/l$                            | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19-78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

##### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

##### *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

##### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

##### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potentielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0-5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktion, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

## Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

### Häufig:

### Verletzung durch Bestrahlung<sup>k</sup>

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

#### Laborwerte

Knochenmarksuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranormalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anormalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anormalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

#### Laborwerte

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

#### Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

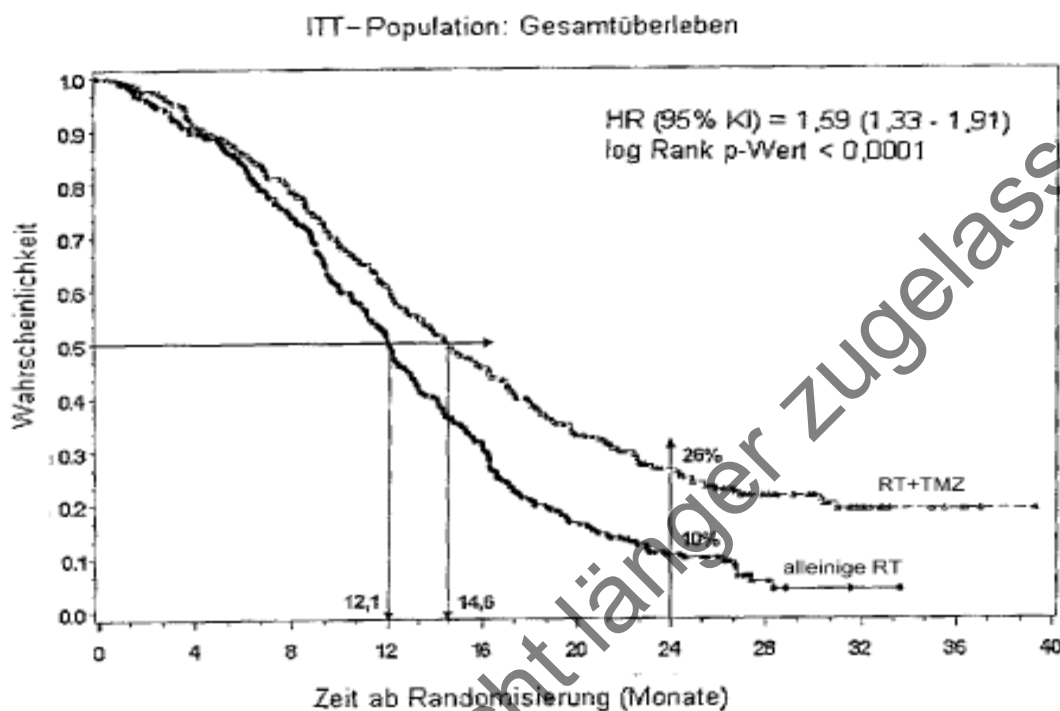


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 %, Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrates 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 2,4 % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Indigocarmin (E 132)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen; die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel).

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet)  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel  
Packungsgröße: enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/013  
EU/1/10/616/014  
EU/1/10/616/031  
EU/1/10/616/032  
EU/1/10/616/040

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MMJJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 131,4 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein rötlich-braunes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „180“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 19,3 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ) Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| <i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i> |                                      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                                   | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                                 | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                       | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                                 | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

### *Monotherapie-Phase*

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                          |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                                              | TMZ Dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ ) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                                          | 100                                      | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                                            | 150                                      | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                                            | 200                                      | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | $< 1,0 \times 10^9/l$                           | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | $< 50 \times 10^9/l$                            | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19-78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

#### *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

#### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

#### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0–5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktion, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Häufig:                                                                   | Verletzung durch Bestrahlung <sup>k</sup> |

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

##### *Laborwerte*

Knochenmarksuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranomalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anomalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anomalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

##### *Laborwerte*

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

##### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

#### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

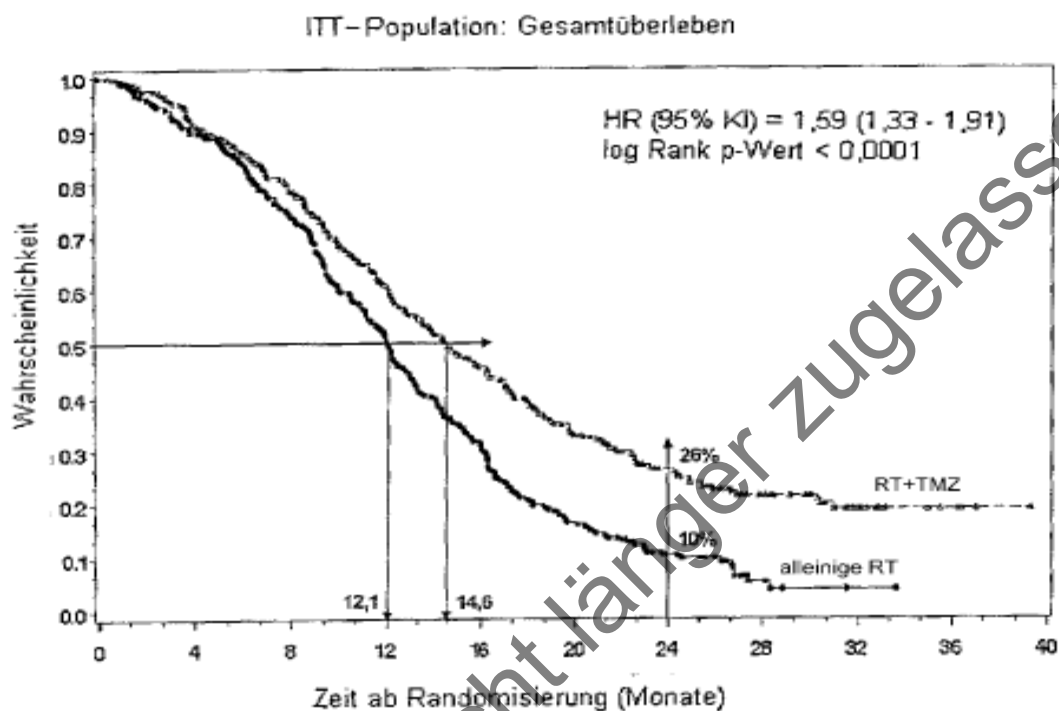


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8. Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrates 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 2,4 % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen; die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel).

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet)  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel.

Packungsgröße: enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/017  
EU/1/10/616/018  
EU/1/10/616/033  
EU/1/10/616/034  
EU/1/10/616/041

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.März2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 182,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein weißes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „250“ bedruckt.

Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 21,4 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie,
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temozolomid HEXAL wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid-(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

##### *Begleittherapie-Phase*

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

| <i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i> |                                      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Toxizität                                                                                                   | TMZ-Unterbrechung <sup>a</sup>       | TMZ-Abbruch           |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                                                 | $\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Zahl der Thrombozyten                                                                                       | $\geq 10$ und $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)                                 | CTC Grad 2                           | CTC Grad 3 oder 4     |

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\leq$  Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

### *Monotherapie-Phase*

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist  $150 \text{ mg/m}^2$  einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf  $200 \text{ mg/m}^2$  erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1  $\leq$  Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei  $200 \text{ mg/m}^2$  pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

| <i>Tabelle 2 TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i> |                                          |                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dosierungsstufe                                            | TMZ Dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ ) | Anmerkungen                                                      |
| - 1                                                        | 100                                      | Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität              |
| 0                                                          | 150                                      | Dosierung während Zyklus 1                                       |
| 1                                                          | 200                                      | Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat |

| <i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i> |                                                 |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Toxizität                                                                    | Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe <sup>a</sup> | Absetzen von TMZ        |
| Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten                                  | $< 1,0 \times 10^9/l$                           | Siehe Fußnote b         |
| Thrombozytenzahl                                                             | $< 50 \times 10^9/l$                            | Siehe Fußnote b         |
| CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)     | CTC Grad 3                                      | CTC Grad 4 <sup>b</sup> |

a: TMZ Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

### Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf  $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

#### *Ältere Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19 - 78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Temozolomid HEXAL Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temozolomid HEXAL-Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und eine Reaktivierung von Infektionen (z. B. HBV, CMV) wurden unter der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

#### *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen) unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen bis sich die Lymphopenie bis zum Grad  $\leq 1$  bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, eng auf eine Entwicklung von PCP, überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

#### HBV

Es liegen Berichte über eine durch eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) bedingte Hepatitis vor, die in manchen Fällen tödlich verlief. Vor Einleitung einer Behandlung bei Patienten mit positivem serologischen Hepatitis-B-Befund (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) sollte ein Experte für Lebererkrankungen hinzugezogen werden. Die Patienten sind während der Behandlung zu überwachen und entsprechend zu betreuen.

#### Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten

die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

### Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

### Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

### Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

### Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert  $> 1,5 \times 10^9/l$  und der Thrombozytenzahl auf einen Wert  $> 100 \times 10^9/l$ . Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 1,0 \times 10^9/l$  oder der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> und 200 mg/m<sup>2</sup>. Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

### Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von  $C_{\max}$  klinisch relevant ist, sollte Temozolomid HEXAL ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temozolomid HEXAL darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potentielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

### Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden, effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3-4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0-5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis <sup>a</sup> , orale Candidose                                                                                                                                                                                                                  |
| Gelegentlich:                                                                        | Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis <sup>†</sup> , Herpes-Meningoenzephalitis <sup>†</sup> , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus <sup>†</sup> , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis <sup>b</sup>        |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie                                                                                                                                                                                    |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                                        | Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie <sup>c</sup> , Panzytopenie, Petechien                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Allergische Reaktion                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Anaphylaxie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Cushingoid <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gelegentlich:                                                                        | Diabetes insipidus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Häufig:                                                                              | Hyperglykämie                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gelegentlich:                                                                        | Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                    |
| Gelegentlich:                                                                        | Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                                         | Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig:                                                                              | Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie <sup>d</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor |
| Gelegentlich:                                                                        | Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination                                                                                                                                        |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                                              | Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen <sup>e</sup> , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen                                                                                                                                                                         |
| Gelegentlich:                                                                        | Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Taubheit <sup>f</sup> , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen <sup>g</sup>                                                                                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                       | Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media                                                                                                                                                                                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Palpitation                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie                                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege                                                                                                                                                   |
| Gelegentlich:                                                       | Respiratorische Insuffizienz <sup>†</sup> , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Stomatitis, Abdominalschmerz <sup>h</sup> , Dyspepsie, Dysphagie                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit                                                                                                                                   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Leberversagen <sup>†</sup> , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                                                                                                  |
| Häufig:                                                             | Erythem, trockene Haut, Pruritus                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung |
| Nicht bekannt:                                                      | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Häufige Miktion, Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                     |
| Gelegentlich:                                                       | Dysurie                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich:                                                       | Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig:                                                        | Müdigkeit                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig:                                                             | Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme <sup>i</sup>                                                                                                                                |
| Gelegentlich:                                                       | verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig:                                                             | Anstieg der Leberenzyme <sup>j</sup> , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                                       | erhöhte Gamma-Glutamyltransferase                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Häufig:</b>                                                            | <b>Verletzung durch Bestrahlung<sup>k</sup></b> |

- <sup>a</sup> Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
- <sup>b</sup> Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
- <sup>c</sup> Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrome
- <sup>d</sup> Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
- <sup>e</sup> Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
- <sup>f</sup> Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
- <sup>g</sup> Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
- <sup>h</sup> Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
- <sup>i</sup> Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
- <sup>j</sup> Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
- <sup>k</sup> Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
- <sup>†</sup> Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

##### *Laborwerte*

Knochenmarksuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranomalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad 3 oder Grad 4 Neutrophilen-Anomalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad 3 oder Grad 4 Thrombozyten-Anomalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

##### *Laborwerte*

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurde nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

##### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad 4-Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad 4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad 4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die dosislimitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarksuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere Alkylantien, ATC-Code: L01AX03

### Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n=287) oder nur RT (n=286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1-5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 Patienten (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % KI für HR=1,33-1,91) mit Logrank  $p < 0,0001$  für den TMZ Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von 2 Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

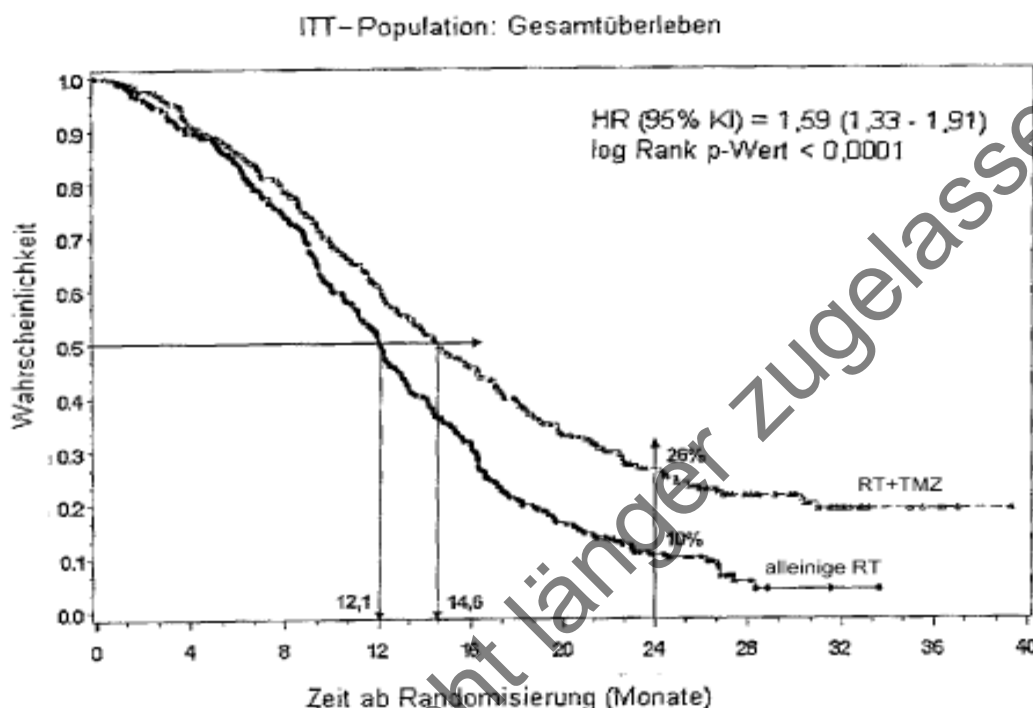


Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS=2; n=70) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

#### Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS]  $\geq 70$ ), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 %, Chi-Quadrat  $p=0,008$ ) mit einer medianen PFS Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Logrank  $p=0,0063$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Logrank  $p=0,33$ ). Der Anteil überlebender Patienten war

nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat  $p=0,019$ ). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS  $\geq 80$ .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Logrank  $p < 0,01$  bis  $0,03$ ).

#### *Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom*

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent-to-Treat)-Population mit  $n=162$  betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrates 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

#### Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3-18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

TMZ wird spontan bei physiologischem pH-Wert vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O<sup>6</sup> und N<sup>7</sup> des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 2,4 % und 23 %. *In vivo* entsprach die  $t_{1/2}$  von MTIC der von TMZ 1,8 h.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von <sup>14</sup>C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von <sup>14</sup>C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

#### Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10-20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt. Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die  $^{14}\text{C}$  Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5-10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

### Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60-100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Wasser

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Flasche

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### Beutel

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Flasche

Typ-III-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.  
Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel.  
Der Umkarton enthält eine Flasche.

#### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Typ-III-Braunglasflasche mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen; die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel).

#### Beutel

Polyester-Aluminium-Polyethylen (PET/ALU/PE) Beutel (Sachet)  
Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel.  
Packungsgröße: enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temozolomid HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/021  
EU/1/10/616/022  
EU/1/10/616/035  
EU/1/10/616/036  
EU/1/10/616/042

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWÖRTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
D-39179 Barleben  
Deutschland

Lek Pharmaceuticals d.d  
Verovskova 57  
SL-1526 Ljubljana  
Slowenien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

#### **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/10/616/001

EU/1/10/616/002

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|------------------------------------------|

Temozolomid HEXAL 5 mg

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/10/616/005

EU/1/10/616/006

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|------------------------------------------|

Temozolomid HEXAL 20 mg

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/10/616/009

EU/1/10/616/010

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|------------------------------------------|

Temozolomid HEXAL 100 mg

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/013

EU/1/10/616/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 140 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/017

EU/1/10/616/018

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/021

EU/1/10/616/022

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/10/616/037

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|------------------------------------------|

Temozolomid HEXAL 5 mg

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/038

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/039

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/040

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 140 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/041

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 25 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/10/616/042

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|------------------------------------------|

Temozolomid HEXAL 250 mg

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/037      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/038      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/039      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/040      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 140 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/041      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 20 (4 PACKUNGEN MIT JEWEILS 5) HARTKAPSELN - OHNE BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

5 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/042      20 (4 Packungen mit jeweils 5) Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Hartkapseln  
20 Hartkapseln

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/025  
EU/1/10/616/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/027  
EU/1/10/616/028

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/029  
EU/1/10/616/030

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/031  
EU/1/10/616/032

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 140 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/033  
EU/1/10/616/034

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON MIT BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

#### 2. WIRKSTOFFE

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 x 1 Hartkapsel im Beutel  
20 x 1 Hartkapsel im Beutel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.  
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch  
Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/616/035  
EU/1/10/616/036

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Temozolomid HEXAL 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTELETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln  
temozolomid

Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Hartkapsel

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln**

**Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln**

**Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln**

**Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln**

**Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln**

**Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln**

Temozolomid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Temozolomid HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Temozolomid HEXAL beachten?
3. Wie ist Temozolomid HEXAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Temozolomid HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Temozolomid HEXAL und wofür wird es angewendet?**

Temozolomid HEXAL enthält einen Wirkstoff namens Temozolomid. Dieser Wirkstoff dient zur Behandlung von Krebs.

Temozolomid HEXAL wird zur Behandlung spezieller Arten von Hirntumoren verwendet:

- bei Erwachsenen mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme. Temozolomid HEXAL wird zunächst zusammen mit einer Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase der Behandlung) und danach alleine (Monotherapie-Phase der Behandlung) verwendet.
- bei Kindern ab 3 Jahren und Erwachsenen mit malignem Gliom, wie z.B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom. Temozolomid HEXAL wird bei diesen Tumoren verwendet, wenn sie nach Standardtherapie wiederkehren oder sich verschlimmern.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Temozolomid HEXAL beachten?

### **Temozolomid HEXAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Temozolomid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie jemals eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Dacarbazin (ein Arzneimittel gegen Krebs, bisweilen DTIC genannt) hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion beinhalten Juckreiz, Kurzatmigkeit oder Keuchen, ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals.
- wenn bestimmte Blutzellen stark vermindert sind (Myelosuppression), wie z. B. die Zahl der weißen Blutkörperchen oder die Zahl der Blutplättchen. Diese Blutzellen sind wichtig für die Bekämpfung von Infektionen und die ausreichende Blutgerinnung. Ihr Arzt wird daher Ihr Blut untersuchen, um sicherzustellen, dass Sie genug dieser Zellen haben, bevor Sie die Behandlung beginnen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Temozolomid HEXAL einnehmen,

- da Sie eng auf die Entwicklung einer schweren Form der Infektion des Brustraums, genannt *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP), untersucht werden sollten. Wenn Sie ein neu diagnostizierter Patient (Glioblastoma multiforme) sind, können Sie Temozolomid HEXAL für 42 Tage in Kombination mit Strahlentherapie erhalten. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen auch ein Arzneimittel verschreiben, welches diese Form der Lungenentzündung (PCP) verhindern soll.
- wenn Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion gehabt haben oder derzeit haben könnten. Der Grund hierfür ist, dass Temozolomid zu einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus führen könnte, was in manchen Fällen zum Tode führen kann. Die Patienten werden von ihrem Arzt vor Beginn der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen für eine solche Infektion untersucht.
- wenn Sie eine verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), weißer Blutkörperchen und Blutplättchen, oder Blutgerinnungsstörungen vor Beginn der Behandlung haben oder Sie diese während der Behandlung entwickeln. Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis zu verringern. In schweren Fällen kann Ihr Arzt die Therapie unterbrechen, beenden oder wechseln. Sie können zudem andere Therapien benötigen. Desweiteren wird Ihr Blut während der Behandlung häufig untersucht werden, um die Nebenwirkungen von Temozolomid HEXAL auf Ihre Blutzellen zu überwachen.
- da für Sie möglicherweise ein geringes Risiko für andere Veränderungen der Blutzellen, einschließlich Leukämie, besteht.
- wenn Sie an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden, beides sehr häufige Nebenwirkungen von Temozolomid HEXAL (siehe Abschnitt 4 ). Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel gegen Erbrechen (ein Antiemetikum) verschreiben.  
Wenn Sie vor oder während der Behandlung des Öfteren erbrechen, fragen Sie Ihren Arzt, zu welcher Zeit Temozolomid HEXAL am Besten einzunehmen ist, bis das Erbrechen unter Kontrolle ist. Wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Dosis erbrechen, nehmen Sie an diesem Tag keine zweite Dosis ein.
- wenn Sie Fieber oder Symptome einer Infektion entwickeln. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind. Sie könnten anfälliger für Infektionen, vermehrte Blutergussbildung oder Blutungen sein.
- wenn Sie Probleme mit Leber oder Nieren haben. Ihre Temozolomid HEXAL-Dosis muss unter Umständen angepasst werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 3 Jahren, da es hierzu keine Untersuchungen gibt. Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Kindern über 3 Jahren vor, die Temozolomid erhalten haben.

### **Einnahme von Temozolomid HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Denn Sie dürfen in der Schwangerschaft nicht mit Temozolomid HEXAL behandelt werden, außer Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich verordnet.

Wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen sind von den weiblichen Patienten, die schwanger werden können, zu treffen, während sie mit Temozolomid HEXAL behandelt werden und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung.

Sie dürfen während der Temozolomid HEXAL-Behandlung nicht stillen.

### **Zeugungsfähigkeit**

Temozolomid kann bleibende Unfruchtbarkeit verursachen. Männliche Patienten sollten eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und für mindestens 3 Monate nach Therapieende kein Kind zeugen. Es wird empfohlen, sich vor der Behandlung über die Konservierung von Spermien beraten zu lassen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Temozolomid HEXAL kann Sie müde oder schläfrig machen. In diesem Fall dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen, keine Maschinen oder Werkzeuge bedienen oder Fahrrad fahren, bis Sie abschätzen können, inwieweit Sie dieses Arzneimittel beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4).

### **Temozolomid HEXAL enthält Lactose und Natrium**

Temozolomid HEXAL enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Temozolomid HEXAL einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Dosierung und Dauer der Behandlung

Ihr Arzt wird Ihre genaue Temozolomid HEXAL-Dosis berechnen. Sie basiert auf Ihren Körpermaßen (Größe und Gewicht) und darauf, ob Sie einen wiederkehrenden Tumor haben und ob Sie in der Vergangenheit bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Möglicherweise erhalten Sie weitere Arzneimittel (Antiemetika), die Sie vor und/oder nach der Einnahme von Temozolomid HEXAL einnehmen/anwenden müssen, um das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden oder einzuschränken.

### *Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme*

Wenn Sie ein neu diagnostizierter Patient sind, wird Ihre Behandlung in zwei Phasen verlaufen:

- zunächst eine Therapie zusammen mit Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase)
- gefolgt von einer Therapie mit Temozolomid HEXAL allein (Monotherapie-Phase).

Während der Begleittherapie-Phase wird Ihr Arzt mit einer Temozolomid-Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> (normale Dosis) beginnen. Sie werden diese Dosis täglich für 42 Tage (maximal 49 Tage) in Kombination mit einer Strahlentherapie einnehmen. Die Dosis von Temozolomid HEXAL kann verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel vertragen.

Sobald die Strahlentherapie abgeschlossen ist, werden Sie die Behandlung für 4 Wochen unterbrechen. Das gibt Ihrem Körper die Möglichkeit, sich zu erholen. Danach werden Sie die Monotherapie-Phase beginnen.

Während der Monotherapie-Phase wird die Dosierung und die Art, wie Sie Temozolomid HEXAL in dieser Phase einnehmen, anders sein. Ihr Arzt wird Ihre genaue Dosis berechnen. Es kann bis zu 6 Behandlungsabschnitte (Zyklen) geben. Jeder davon dauert 28 Tage. Sie werden Ihre neue Dosis von Temozolomid allein 1-mal täglich für die ersten 5 Tage („Einnahme-Tage“) jedes Zyklus einnehmen. Die erste Dosis wird 150 mg/m<sup>2</sup> betragen. Danach haben Sie 23 Tage ohne Temozolomid HEXAL. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage Temozolomid HEXAL 1-mal täglich einnehmen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temozolomid HEXAL. Die Dosis von Temozolomid HEXAL kann angepasst, verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel während der Behandlungszyklen vertragen.

Patienten mit wiederkehrenden oder sich verschlimmernden Tumoren (malignen Gliomen, wie z.B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom), die nur Temozolomid HEXAL einnehmen

Ein Therapiezyklus mit Temozolomid umfasst 28 Tage.

Sie werden nur Temozolomid 1-mal täglich für die ersten 5 Tage einnehmen. Die tägliche Dosis richtet sich danach, ob Sie zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben oder nicht.

Sind Sie zuvor noch nicht mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 200 mg/m<sup>2</sup>. Sind Sie vorher schon mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, so beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 150 mg/m<sup>2</sup>. Danach haben Sie 23 Tage ohne Temozolomid. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage nur Temozolomid HEXAL einnehmen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temozolomid HEXAL.

Vor jedem neuen Behandlungszyklus wird eine Blutuntersuchung durchgeführt, um festzustellen, ob eine Anpassung der Temozolomid-Dosis erforderlich ist. Abhängig von den Untersuchungsergebnissen Ihres Blutes wird Ihr Arzt unter Umständen die Dosis im nächsten Zyklus entsprechend anpassen.

Wie ist Temozolomid HEXAL einzunehmen?

Nehmen Sie Ihre verordnete Dosis Temozolomid HEXAL einmal täglich ein, vorzugsweise zur selben Tageszeit.

Nehmen Sie die Kapseln auf nüchternen Magen ein, z. B. mindestens eine Stunde vor dem Frühstück. Schlucken Sie die Kapsel(n) als Ganzes mit einem Glas Wasser. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder zerkaut werden. Wenn eine Kapsel beschädigt ist, vermeiden Sie den Kontakt des Pulvers mit Haut, Augen und Nase. Wenn versehentlich etwas in die Augen oder in die Nase gelangt ist, spülen Sie die betroffene Stelle mit Wasser.

Abhängig von der verschriebenen Dosis müssen Sie gegebenenfalls mehr als eine Kapsel miteinander einnehmen, unter Umständen mit verschiedenen Stärken (Inhalt an Wirkstoff, in mg). Die Farbe der Kapseloberteile ist für jede Stärke verschieden (siehe nachfolgende Tabelle).

| Stärke                                      | Farbe des Kapseloberteils |
|---------------------------------------------|---------------------------|
| Temozolomid HEXAL <b>5 mg</b> Hartkapseln   | grün                      |
| Temozolomid HEXAL <b>20 mg</b> Hartkapseln  | gelb                      |
| Temozolomid HEXAL <b>100 mg</b> Hartkapseln | rosa                      |
| Temozolomid HEXAL <b>140 mg</b> Hartkapseln | blau                      |
| Temozolomid HEXAL <b>180 mg</b> Hartkapseln | rötlich-braun             |
| Temozolomid HEXAL <b>250 mg</b> Hartkapseln | weiß                      |

Vergewissern Sie sich, dass Sie Folgendes genau verstanden haben und sich daran erinnern:

- wie viele Kapseln Sie an jedem Einnahme-Tag einnehmen müssen. Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker dies (einschließlich der Farbe) aufzuschreiben.
- welche Tage Ihre Einnahme-Tage sind.

Überprüfen Sie jedes Mal die Dosis mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen neuen Zyklus beginnen, da sie anders als im letzten Zyklus sein kann.

Nehmen Sie Temozolomid HEXAL immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Fehler beim Einnehmen dieses Arzneimittels können schwere gesundheitliche Folgen haben.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Temozolomid HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten**

Sollten Sie versehentlich eine größere Anzahl an Temozolomid HEXAL-Kapseln als vorgeschrieben eingenommen haben, müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort aufsuchen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Temozolomid HEXAL vergessen haben**

Nehmen Sie die nicht eingenommene Dosis so bald wie möglich an demselben Tag ein. Ist bereits ein ganzer Tag vergangen, konsultieren Sie Ihren Arzt. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, außer dies erfolgt auf ausdrückliche Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie **unverzüglich** Ihren Arzt auf, wenn Sie etwas des Folgenden bemerken:

- eine schwere allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion (Nesselausschlag, keuchende Atmung oder andere Schwierigkeiten beim Atmen),
- unkontrollierte Blutungen,
- Krampfanfälle (Konvulsionen),
- Fieber,

- Schüttelfrost,
- schwere Kopfschmerzen, die nicht vorübergehen.

Die Temozolomid HEXAL-Behandlung kann eine Verminderung bestimmter Arten von Blutkörperchen verursachen. Dies kann zu verstärkter Bildung blauer Flecken oder Blutungen, Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen), Fieber und einer verminderten Widerstandskraft gegen Infektionen führen. Die Verminderung der Anzahl der Blutkörperchen ist üblicherweise vorübergehend. In einigen Fällen kann sie anhalten und zu einer sehr schweren Anämieform (aplastische Anämie) führen. Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig auf etwaige Veränderungen untersuchen und erforderlichenfalls eine besondere Therapie anordnen. In einigen Fällen wird die Temozolomid HEXAL-Dosierung reduziert oder die Behandlung abgebrochen.

Nachfolgend sind weitere Nebenwirkungen gelistet, die berichtet wurden:

**Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):**

- Appetitverlust, Sprachstörungen, Kopfschmerzen
- Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung
- Hautausschlag, Haarausfall
- Müdigkeit.

**Häufig (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen):**

- Infektionen, orale Infektionen, Wundinfektionen
- verminderte Zahl der Blutkörperchen (Neutropenie, Thrombopenie, Lymphopenie)
- allergische Reaktion
- erhöhter Blutzuckerspiegel
- Gedächtnisschwäche, Depression, Angst, Verwirrtheit, Einschlaf- und Durchschlafstörungen
- Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Konzentrationsschwierigkeiten, Veränderungen des geistigen Zustands oder der Aufmerksamkeit, Vergesslichkeit
- Schwindel, Wahrnehmungsstörungen, Kribbelgefühl, Zittern, Geschmacksveränderungen
- Partieller Sehausfall, anormales Sehen, Doppeltsehen, trockene oder schmerzende Augen
- Taubheit, Ohrengeräusche, Ohrenschmerzen
- Blutgerinnsel in der Lunge oder in den Beinen, Bluthochdruck
- Lungenentzündung, Kurzatmigkeit, Bronchitis, Husten, Nebenhöhlenentzündung
- Magen- oder Bauchschmerzen, Magenverstimmung/Sodbrennen, Schluckbeschwerden
- Trockene Haut, Juckreiz
- Muskelschaden, Muskelschwäche, Muskelschmerzen und starke Muskelschmerzen
- Schmerzhafte Gelenke, Rückenschmerzen
- Häufiges Wasserlassen, Harninkontinenz
- Fieber, grippeähnliche Symptome, Schmerzen, Unwohlsein, Erkältung oder Grippe
- Flüssigkeitsanlagerung, geschwollene Beine
- Erhöhte Leberenzyme
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
- Strahlenschäden

**Gelegentlich (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen):**

- Hirninfektionen (Herpes-simplex-Enzephalitis) einschließlich mit tödlichem Ausgang
- Neu auftretende oder wiederauftretende (reaktivierte) Zytomegalievirus-Infektionen
- Wiederauftretende (reaktivierte) Hepatitis-B-Virus-Infektionen
- Sekundäre Krebserkrankungen einschließlich Leukämie
- Verminderte Zahl der Blutkörperchen (Panzytopenie, Anämie, Leukopenie)
- Rote Punkte unter der Haut
- Diabetes insipidus (zu den Anzeichen zählen vermehrtes Wasserlassen und Durstgefühl), niedrige Kaliumwerte im Blut
- Gemütsschwankungen, Halluzination
- Teillähmung, Veränderungen in der Geruchswahrnehmung
- Hörschwäche, Mittelohrentzündung

- Palpitationen (wenn Sie Ihren Herzschlag spüren), Hitzewallungen
- Magenüberblähungen, Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Darmtätigkeit, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit
- Hepatitis und Leberschädigung (einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang), Gallenabflussstörungen (Cholestase), erhöhte Bilirubinwerte
- Blasen am Körper oder im Mund, Hautabschuppung, Hautausschlag, schmerzhaftes Hautrötung, schwerer Hautausschlag mit Hautschwellung (einschließlich der Handinnenflächen und der Fußsohlen)
- Erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Urtikaria (Nesselausschlag), vermehrtes Schwitzen, Veränderungen der Hautfarbe
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Vaginalblutungen, Vaginalreizungen, keine oder starke Monatsblutungen, Schmerzen an der Brustdrüse, sexuelle Impotenz.
- Schüttelfrost, Gesichtsschwellung, Verfärbung der Zunge, Durst, Erkrankungen der Zähne

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Temozolomid HEXAL aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“/„EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Flasche

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### Beutel

Nicht über 25°C lagern.

Teilen Sie jede Veränderung des Aussehens der Kapseln Ihrem Apotheker mit.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Temozolomid HEXAL enthält**

- Der Wirkstoff ist: Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 5 mg Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 20 mg Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 100 mg Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 140 mg Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 180 mg Temozolomid.

*Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln*

Jede Kapsel enthält 250 mg Temozolomid.

- Die sonstigen Bestandteile der Kapsel sind:

*Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Indigocarmin (E 132), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

*Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

*Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

*Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

*Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

*Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln*

- *Kapselinhalt:* Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Typ A, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.).
- *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Wasser.
- *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid.

## Wie Temozolomid HEXAL aussieht und Inhalt der Packung

### Flasche

Die Hartkapseln werden in Braunglasflaschen (Typ 3 Glas) mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen abgegeben. Jede Flasche enthält entweder 5 oder 20 Kapseln. Die Flaschen enthalten auch ein Beutelchen mit Trockenmittel. Lassen Sie das Beutelchen mit Trockenmittel in der Flasche. Schlucken Sie es nicht.

### Mehrfachpackung (Flaschen)

Mehrfachpackung mit 20 Hartkapseln (4 Packungen mit jeweils 5 Hartkapseln in einer Braunglasflasche (Typ 3 Glas) mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen). Die Flaschen enthalten ein Beutelchen mit Trockenmittel. Lassen Sie das Beutelchen mit Trockenmittel in der Flasche. Schlucken Sie es nicht.

### Beutel

Jede Hartkapsel ist einzeln in einem Beutel verpackt. Jeder Karton enthält 5 oder 20 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### *Temozolomid HEXAL 5 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein **grünes Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „5“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 15,8 mm.

### *Temozolomid HEXAL 20 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein **gelbes Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „20“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 11,4 mm.

### *Temozolomid HEXAL 100 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein **rosa Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „100“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 15,8 mm.

### *Temozolomid HEXAL 140 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein transparentes **blaues Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „140“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 19,3 mm.

### *Temozolomid HEXAL 180 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein **rötlich-braunes Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „180“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 19,3 mm.

### *Temozolomid HEXAL 250 mg Hartkapseln*

Die Hartkapseln haben ein weißes Unterteil, ein **weißes Oberteil** und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TMZ“ und das Unterteil mit „250“ bedruckt. Jede Kapsel hat eine ungefähre Länge von 21,4 mm.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

### **Hersteller**

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
D-39179 Barleben

Deutschland

Lek Pharmaceuticals d.d  
Verovskova 57  
SL-1526 Ljubljana  
Slowenien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Mediaaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**

КЧТ Сандоз България  
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55  
сгр. 4, ет. 4  
1407 София  
Тел.: +359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00, Praha 4  
Tel: +420 225 775 111  
office.cz@sandoz.com

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriest. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 39205 42-1305  
dra.co\_de@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE – 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tél/Tel: +49 39205 42-1305  
dra.co\_de@hexal.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
Info.hungary@sandoz.com

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57,  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
nl.registration@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Österreich**

Sandoz GmbH

Τηλ: +30 210 2811712

### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble  
E-28033 Madrid  
Tel: +34 91 602 30 62  
registros.spain@sandoz.com

### **France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: +33 1 49 64 48 00  
regaff.france@sandoz.com

### **Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
HR – 10 000 Zagreb  
Tel : +385 1 235 3111

### **Ireland**

Rowex Ltd  
Newtown  
Bantry  
Co. Cork  
Ireland  
Tel: +353 27 50077  
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

### **Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

### **Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96 54 1  
regaff.italy@sandoz.com

### **Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57,

Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43(0)1 86659-0  
registration.vienna@sandoz.com

### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL – 02 672 Warszawa  
Tel.: +48 22 209 7000  
maintenance.pl@sandoz.com

### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E  
Taguspark  
P-2740–255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 42  
regaff.portugal@sandoz.com

### **România**

SC Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni Nr. 7a  
540472 Târgu Mureş  
Tel: +40 21 407 51 60  
regaffairs.ro@sandoz.com

### **Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 580 21 11  
Info.lek@sandoz.com

### **Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B,  
811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600  
sk.regulatory@sandoz.com

### **Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

### **Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14

SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**Latvija**  
Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra 33 – 29  
LV-1010 Rīga  
Tel: +371 67892006

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen