

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temodal 5 mg harde capsules  
Temodal 20 mg harde capsules  
Temodal 100 mg harde capsules  
Temodal 140 mg harde capsules  
Temodal 180 mg harde capsules  
Temodal 250 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 132,8 mg lactose-anhydraat.

### 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 182,2 mg lactose-anhydraat.

### 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 175,7 mg lactose-anhydraat.

### 140 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 246 mg lactose-anhydraat.

### 180 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 316,3 mg lactose-anhydraat.

### 250 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 154,3 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

#### 5 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp, een ondoorzichtig groen kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '5 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

#### 20 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp, een ondoorzichtig geel kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '20 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

#### 100 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp, een ondoorzichtig roze kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '100 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

#### 140 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp, een blauw kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '140 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

#### 180 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp, een ondoorzichtig oranje kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '180 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

#### 250 mg harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een ondoorzichtige witte romp en kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met de inscriptie 'TEMODAL'. De romp is bedrukt met de inscriptie '250 mg', het Schering-Plough-logo en 2 strepen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Temodal is geïndiceerd voor gebruik bij:

- volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom in combinatie met radiotherapie (RT) en daarna als monotherapie
- kinderen met een leeftijd vanaf 3 jaar, adolescenten en volwassen patiënten met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoma, die recidief of progressie vertonen na standaardtherapie.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

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

## Dosering

### Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

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

#### Combinatiebehandelingsfase

TMZ wordt oraal toegediend met een dagelijkse dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties zijn niet aanbevolen, maar uitstel of stopzetting van de toediening van TMZ dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria.

De TMZ toediening kan worden voortgezet gedurende de hele combinatiebehandelingsperiode van 42 dagen (tot 49 dagen) als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

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

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

Toxiciteit	TMZ onderbreking <sup>a</sup>	TMZ stopzetting
Absolute neutrofielentelling	$\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytentelling	$\geq 10$ en $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 2	CTC Graad 3 of 4

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

#### Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2, wordt de dosis verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad  $\leq 2$  is (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken), als de absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  is en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  is. Indien de dosis niet verhoogd werd bij Cyclus 2, mag geen dosisescalatie worden toegepast in de volgende cycli. Na dosisescalatie blijft de dosis 200 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve wanneer toxiciteit optreedt. Dosisreducties en -stopzettingen tijdens de monotherapiefase dienen te worden toegepast volgens Tabellen 2 en 3.

Tijdens de behandeling moet een volledige bloedtelling verkregen worden op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis TMZ). De dosis dient te worden verminderd of de toediening dient te worden stopgezet volgens Tabel 3.

Dosisniveau	Dosis TMZ (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Opmerkingen
-1	100	Reductie bij voorafgaande toxiciteit

Dosisniveau	Dosis TMZ (mg/m <sup>2</sup> /dag)	Opmerkingen
0	150	Dosis tijdens Cyclus 1
1	200	Dosis tijdens Cycli 2-6 in afwezigheid van toxiciteit

Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau <sup>a</sup>	Zet TMZ stop
Absolute neutrofielentelling	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Zie voetnoot b
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet als:

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

### *Volwassen patiënten en pediatrie patiënten van 3 jaar of ouder met recidiverend of progressief maligne glioom*

Een behandelingscyclus duurt 28 dagen. Patiënten die niet eerder behandeld werden met chemotherapie krijgen oraal 200 mg/m<sup>2</sup> TMZ toegediend, eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Pediatrie patiënten*

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient TMZ alleen gebruikt te worden bij recidiverend of progressief maligne glioom. De ervaring bij deze kinderen is zeer beperkt (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis*

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

#### *Oudere patiënten*

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

## Wijze van toediening

Temodal harde capsules moeten in nuchtere toestand toegediend worden.

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC).

Ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Opportunistische infecties en reactivering van infecties

Opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie) en reactivering van infecties (zoals HBV, CMV) zijn waargenomen tijdens de behandeling met TMZ (zie rubriek 4.8).

#### Herpes-meningo-encefalitis

Na het in de handel brengen van het middel zijn gevallen van herpes-meningo-encefalitis (ook met dodelijke afloop) waargenomen bij patiënten die TMZ kregen in combinatie met radiotherapie. In een aantal gevallen kregen patiënten ook steroïden.

#### *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie

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

PCP kan vaker voorkomen als TMZ toegediend wordt gedurende een langere behandelingsperiode. Alle patiënten die TMZ krijgen, in het bijzonder patiënten die steroïden krijgen, dienen echter nauwgezet gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van PCP, ongeacht de behandelingsduur. Gevallen van fataal respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die TMZ gebruiken, in het bijzonder in combinatie met dexamethason of andere steroïden.

#### HBV

Hepatitis als gevolg van hepatitis B-virus (HBV-)reactivering, in sommige gevallen met dodelijke afloop, is gemeld. Experts op het gebied van leveraandoeningen moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (waaronder patiënten met actieve hepatitis). Gedurende de behandeling moeten patiënten op passende wijze gecontroleerd en begeleid worden.

## Hepatotoxiciteit

Bij patiënten behandeld met TMZ (zie rubriek 4.8) werd leverbeschadiging, waaronder fataal leverfalen, gemeld. Voor aanvang van de behandeling moeten leverfunctietesten bij baseline worden uitgevoerd. Bij een afwijkende leverfunctie moeten artsen, voordat begonnen wordt met toediening van temozolomide, de voordelen en risico's beoordelen, inclusief het risico op fataal leverfalen. Bij patiënten die een behandelingscyclus van 42 dagen ondergaan, moeten de leverfunctietesten halverwege deze cyclus opnieuw uitgevoerd worden. De leverfunctie van alle patiënten moet na elke behandelingscyclus worden gecontroleerd. Wanneer een patiënt aanzienlijke afwijkingen van de leverfunctie vertoont, moeten artsen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling beoordelen. Levertoxiciteit kan verscheidene weken of langer na de laatste behandeling met temozolomide optreden.

## Maligniteiten

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

## Anti-emetische therapie

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

## *Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Anti-emetische profylaxe wordt aanbevolen vóór de initiële dosis van de combinatiebehandelingsfase en wordt sterk aanbevolen tijdens de monotherapiefase.

## *Patiënten met recidiverend of progressief maligne glioom*

Patiënten die ernstig (Graad 3 of 4) braken hebben ervaren in voorgaande behandelingscycli kunnen een anti-emetische therapie nodig hebben.

## Laboratoriumparameters

Met TMZ behandelde patiënten kunnen myelosuppressie krijgen, waaronder langdurige pancytopenie, wat kan leiden tot aplastische anemie, wat in sommige gevallen een fatale afloop had. In sommige gevallen wordt de beoordeling bemoeilijkt door blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die in verband worden gebracht met aplastische anemie, waaronder carbamazepine, fenytoïne en sulfamethoxazol/trimethoprim. Voordat de dosis toegediend wordt, moet aan de volgende laboratoriumparameters voldaan zijn: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjestelling  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Een volledige bloedtelling moet verkregen worden op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis) of binnen 48 uur vanaf die dag, en wekelijks tot de ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjestelling  $> 100 \times 10^9/l$ . Als de ANC gedurende een cyclus daalt tot  $< 1,0 \times 10^9/l$  of de bloedplaatjestelling  $< 50 \times 10^9/l$  is, moet bij de volgende cyclus de dosis met één niveau verlaagd worden (zie rubriek 4.2). De dosisniveaus bedragen 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> en 200 mg/m<sup>2</sup>. De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 mg/m<sup>2</sup>.

## Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar. Ervaring met oudere kinderen en adolescenten is zeer beperkt (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

### Oudere patiënten (> 70 jaar)

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

### Vrouwelijke patiënten

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

### Mannelijke patiënten

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

### Lactose

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

### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

In een afzonderlijke fase I-studie, resulteerde de toediening van TMZ met ranitidine niet in wijzigingen in de mate van absorptie van temozolomide of de blootstelling aan zijn actieve metaboliet monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamide (MTIC).

Toediening van TMZ met voedsel leidde tot een verlaging van  $C_{max}$  met 33 % en een verlaging van de *area under the curve* (AUC) met 9 %.

Aangezien niet uitgesloten kan worden dat de wijziging in  $C_{max}$  klinisch significant is, moet Temodal toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie in fase II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochlorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron,  $H_2$ -receptorantagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ geen levermetabolisme ondergaat en een lage proteïnebinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van TMZ in combinatie met andere myelosuppressieve stoffen kan de kans op myelosuppressie vergroten.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.



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

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij zwangere vrouwen. In preklinische onderzoeken met ratten en konijnen die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temodal dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

### Mannelijke fertiliteit

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

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

TMZ heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van vermoeidheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Ervaringen uit klinische studies

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

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

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

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

Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet

bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis <sup>a</sup> , orale candidiasis
Soms:	Opportunistische infectie (waaronder PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpes-meningo-encefalitis <sup>†</sup> , CMV-infectie, reactivering van CMV, hepatitis B-virus <sup>†</sup> , herpes simplex, reactivering van infectie, wondinfectie, gastro-enteritis <sup>b</sup>
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Langdurige pancytopenie, aplastische anemie <sup>†</sup> , pancytopenie, petechiae
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Cushingoïd <sup>c</sup>
Soms:	Diabetes insipidus
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie <sup>d</sup> , paresthesie, somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, sensibele stoornis, afwijkende coördinatie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis <sup>e</sup> , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak:	Doofheid <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, oorpijn <sup>g</sup>

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Soms:	Gehoordeschadiging, hyperacusis, otitis media
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	Palpitatie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn <sup>h</sup> , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening, hemorroïden, droge mond
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Leverfalen <sup>†</sup> , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Rash, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus
Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythroderma, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak:	Myopathie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie
Soms:	Dysurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms:	Vaginale hemorragie, menorrhagie, amenorrhoe, vaginitis, borstpijn, impotentie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem <sup>i</sup>
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen <sup>l</sup> , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Vaak:	Bestralingsletsel <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

<sup>b</sup> Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

<sup>c</sup> Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

<sup>d</sup> Waaronder neuropathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie

<sup>e</sup> Waaronder gezichtsvermogen afgenomen, oogaandoening

<sup>f</sup> Waaronder doofheid, bilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, unilaterale doofheid

<sup>g</sup> Waaronder oorpijn, oorongemak

<sup>h</sup> Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak

<sup>i</sup> Waaronder perifere oedeem, perifere zwelling

<sup>j</sup> Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

<sup>k</sup> Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

<sup>†</sup> Waaronder gevallen met dodelijke afloop

#### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

##### *Laboratoriumresultaten*

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

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

##### *Laboratoriumresultaten*

Graad 3 of 4 trombocytopenie en neutropenie deden zich voor bij respectievelijk 19 % en 17 % van de patiënten die behandeld werden voor maligne glioom. Dit leidde tot hospitalisatie en/of stopzetting van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste paar cycli, met een nadir tussen Dag 21 en Dag 28) en herstel trad snel in, meestal binnen 1-2 weken. Er werden geen aanwijzingen voor een cumulatieve myelosuppressie waargenomen. De aanwezigheid van trombocytopenie kan het risico op bloeding verhogen, de aanwezigheid van neutropenie of leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

##### *Geslacht*

Een farmacokinetische populatieanalyse van klinische studies omvatte 101 vrouwelijke en 169 mannelijke patiënten voor wie nadir neutrofielentellingen beschikbaar waren en 110 vrouwelijke en 174 mannelijke patiënten voor wie nadir bloedplaatjestellingen beschikbaar waren. Er waren hogere percentages van Graad 4 neutropenie (ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l), 12 % vs. 5 %, en trombocytopenie (< 20 x 10<sup>9</sup>/l), 9 % vs. 3 %, bij vrouwen vs. mannen in de eerste behandelingscyclus. In een databestand van 400 patiënten met recidiverend glioom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 8 % van de vrouwelijke patiënten vs. 4 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 8 % van de vrouwelijke patiënten vs. 3 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus. In een

studie met 288 patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 3 % van de vrouwelijke patiënten vs. 0 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 1 % van de vrouwelijke patiënten vs. 0 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus.

### Pediatrische patiënten

Oraal TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hooggradig astrocytoma, bij een behandelingsschema van dagelijks 5 dagen lang om de 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verdraagbaarheid bij kinderen naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen. De veiligheid van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar is niet vastgesteld.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doses van 500, 750, 1000 en 1250 mg/m<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexie, multi-orgaanfalen en dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen behandeling hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen  
ATC-code: L01A X03.

### Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot de actieve verbinding monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC). Er wordt verondersteld dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering op de O<sup>6</sup>-positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt op de N<sup>7</sup>-positie. Er wordt aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

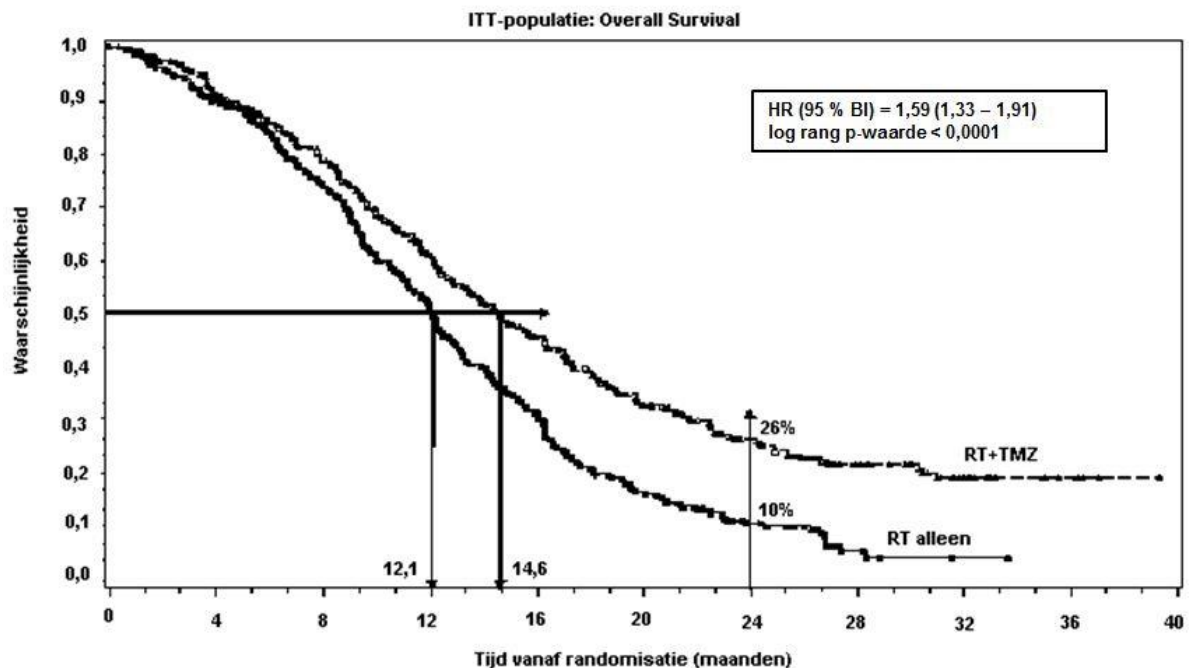
#### *Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Een totaal aantal van 573 patiënten werd gerandomiseerd om TMZ + RT (n=287) of RT alleen (n=286) te krijgen. Patiënten uit de TMZ + RT-arm kregen gelijktijdig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) eenmaal daags, te beginnen vanaf de eerste dag met RT tot de laatste dag met RT, gedurende 42 dagen (met een maximum van 49 dagen). Dit werd gevolgd door TMZ monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) op Dag 1-5 van elke 28-dagen cyclus tot 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT.

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

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

De hazard ratio (HR) voor overall survival bedroeg 1,59 (95 % BI voor HR=1,33 -1,91) met een log rang  $p < 0,0001$  in het voordeel van de TMZ-arm. De geschatte kans op overleving van 2 jaar of meer (26 % vs. 10 %), is hoger voor de RT + TMZ-arm. De toevoeging van gelijktijdig TMZ aan RT, gevolgd door TMZ monotherapie bij de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom vertoonde een statistisch significante verbetering van de overall survival (OS) in vergelijking met RT alleen (Figuur 1).



Figuur 1 Kaplan-Meier curves voor overall survival (Intent to Treat-populatie)

De resultaten van het onderzoek waren niet consistent bij de subgroep patiënten met een slechte performance status (WHO PS=2, n=70), waarbij overall survival en tijd tot progressie dezelfde waren in beide armen. Er blijken echter geen onaanvaardbare risico's aanwezig te zijn bij deze patiëntengroep.

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met oraal TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie) en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs. procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het primaire eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21 % vs. 8 % - chi-kwadrat  $p = 0,008$ ) met een

mediane PFS van respectievelijk 2,89 en 1,88 maanden (log rang  $p = 0,0063$ ). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang  $p = 0,33$ ). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60 %) dan bij de procarbazinegroep (44 %) (chi-kwadraat  $p = 0,019$ ). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS  $\geq 80$ .

De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals de gegevens over de tijd tot verslechtering van de performance status (daling tot een KPS van  $< 70$  of een daling met minstens 30 punten). De mediane tijden voor progressie bij deze eindpunten varieerden van 0,7 tot 2,1 maanden langer voor TMZ dan voor procarbazine (log rang  $p = < 0,01$  tot  $0,03$ ).

### *Recidiverend anaplastisch astrocytoma*

In een multicenter, prospectief fase II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoma bij een eerste terugval, bedroeg de 6 maanden PFS 46 %. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de overall survival bedroeg 14,6 maanden. Het responspercentage, gebaseerd op de centrale gerecenseerde evaluatie, bedroeg 35 % (13 CR en 43 PR) voor de Intent to Treat-populatie (ITT)  $n=162$ . Bij 43 patiënten werd gerapporteerd dat de ziekte stabiel was. De 6 maanden gebeurtenisvrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenisvrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

### Pediatrische patiënten

Oraal TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hoge graad astrocytoma, in een dagelijks doseringsschema gedurende 5 dagen elke 28 dagen. Tolerantie voor TMZ is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

TMZ wordt spontaan gehydrolyseerd bij fysiologische pH tot voornamelijk de actieve verbinding 3-methyl-(triazeno-1-yl)imidazol-4-carboxamide (MTIC). MTIC wordt spontaan gehydrolyseerd tot 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC), een bekend intermedium bij de biosynthese van purine en nucleïnezuur, en tot methylhydrazine, dat verondersteld wordt de actieve alkylerende verbinding te zijn. Er wordt aangenomen dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de DNA-alkylering, voornamelijk op de O<sup>6</sup>- en N<sup>7</sup>-posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC respectievelijk  $\sim 2,4$  % en 23 %. *In vivo* was de  $t_{1/2}$  van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

### Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die al 20 minuten na inname worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van <sup>14</sup>C gedurende 7 dagen na de inname 0,8 %, hetgeen wijst op een volledige absorptie.

### Distributie

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

PET-onderzoeken bij de mens en preklinische gegevens suggereren dat TMZ de bloed-hersenbarrière snel passeert en aanwezig is in de liquor cerebrosppinalis. Penetratie in de liquor cerebrosppinalis werd

bevestigd bij één patiënt; de AUC van TMZ in de liquor cerebrospinalis was ongeveer 30 % van die in het plasma, wat overeenkomt met gegevens uit dierproeven.

### Eliminatie

De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van  $^{14}\text{C}$  is renaal. Na orale toediening werd ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine gedurende 24 uur en de rest werd uitgescheiden als temozolomidezuur, 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC) of niet-geïdentificeerde polaire metabolieten.

De plasmaconcentraties stijgen met de dosis. De plasmaklaring, het distributievolume en de halfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosis.

### Speciale patiëntengroepen

Analyse van de op populaties gebaseerde farmacokinetische gegevens van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrie patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal verdraagbare dosis (MTD) bedroeg echter 1000 mg/m<sup>2</sup> per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsonderzoeken gedurende één cyclus (5 dagen inname, 23 dagen zonder behandeling), 3 en 6 cycli werden uitgevoerd bij ratten en honden. De belangrijkste doelorganen voor de toxiciteit waren het beenmerg, het lymforeticulair systeem, de testes, het maag-darmkanaal, en, bij hogere doses, die letaal waren bij 60 % tot 100 % van de geteste ratten en honden, trad degeneratie van de retina op. De toxiciteit bleek grotendeels reversibel te zijn, behalve bijwerkingen op het mannelijke voortplantingsstelsel en de retinadegeneratie. Aangezien de doses die retinadegeneratie veroorzaakten in het letale dosisbereik lagen en geen vergelijkbaar effect is waargenomen in klinische onderzoeken, werd deze bevinding niet beschouwd als zijnde klinisch relevant.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### 5 mg harde capsules

##### Capsule-inhoud:

watervrij lactose

watervrij colloïdaal siliciumdioxide



natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur  
stearinezuur.

Omhulsel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat  
geel ijzeroxide (E172)  
indigokarmijn (E132).

Drukinkt:

schellak  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

20 mg harde capsules:

Capsule-inhoud:

watervrij lactose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur  
stearinezuur.

Omhulsel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat  
geel ijzeroxide (E172).

Drukinkt:

schellak  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

100 harde capsules

Capsule-inhoud:

watervrij lactose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur  
stearinezuur.

Omhulsel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat  
rood ijzeroxide (E172).

Drukinkt:

schellak

propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

140 mg harde capsules

Capsule-inhoud:

watervrij lactose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur  
stearinezuur.

Omhulsel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat  
indigokarmijn (E132).

Drukinkt:

schellak  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

180 mg harde capsules

Capsule-inhoud:

watervrij lactose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur  
stearinezuur.

Omhulsel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat  
geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172).

Drukinkt:

schellak  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

250 mg harde capsules

Capsule-inhoud:

watervrij lactose  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
natriumzetmeelglycolaat type A  
wijnsteenzuur

stearinezuur.

Omhuysel van de capsule:

gelatine  
titaandioxide (E171)  
natriumlaurylsulfaat.

Drukinkt:

schellak  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water  
ammoniumhydroxide  
kaliumhydroxide  
zwart ijzeroxide (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

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

De sachets zijn gemaakt van lineair lage dichtheid polyethyleen (binnenste laag), aluminium en polyethyleen tereftalaat.

Elke sachet bevat 1 harde capsule en wordt geleverd in een kartonnen doos.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

De capsules dienen niet te worden geopend. Indien een capsule beschadigd raakt, moet contact van de poederinhoud met de huid of slijmvliezen worden voorkomen. Indien Temodal in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dient deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten moeten het advies krijgen om de capsules buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

### 5 mg harde capsules

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

### 20 mg harde capsules

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

### 100 mg harde capsules

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

### 140 mg harde capsules

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

### 180 mg harde capsules

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

### 250 mg harde capsules

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 1999.

Datum van laatste verlenging: 17 december 2008.

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg temozolomide.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing voor infusie 2,5 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 55,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Temodal is geïndiceerd voor gebruik bij:

- volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom in combinatie met radiotherapie (RT) en daarna als monotherapie
- kinderen met een leeftijd vanaf 3 jaar, adolescenten en volwassen patiënten met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoom, die recidief of progressie vertonen na standaardtherapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

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

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

##### *Combinatiebehandelingsfase*

TMZ wordt toegediend met een dagelijkse dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties zijn niet aanbevolen, maar uitstel of stopzetting van de toediening van TMZ dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria.

De TMZ toediening kan worden voortgezet gedurende de hele combinatiebehandelingsperiode van 42 dagen (tot 49 dagen) als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$

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

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

Toxiciteit	TMZ onderbreking <sup>a</sup>	TMZ stopzetting
Absolute neutrofielentelling	$\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytentelling	$\geq 10$ en $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 2	CTC Graad 3 of 4

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

### Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt  $150 \text{ mg/m}^2$  eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2 wordt de dosis verhoogd tot  $200 \text{ mg/m}^2$  als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad  $\leq 2$  is (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken), als de absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  is en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  is. Indien de dosis niet verhoogd werd bij Cyclus 2, mag geen dosisescalatie worden toegepast in de volgende cycli. Na dosisescalatie blijft de dosis  $200 \text{ mg/m}^2$  per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve wanneer toxiciteit optreedt. Dosisreducties en -stopzettingen tijdens de monotherapiefase dienen te worden toegepast volgens Tabellen 2 en 3.

Tijdens de behandeling moet een volledige bloedtelling verkregen worden op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis TMZ). De dosis dient te worden verminderd of de toediening dient te worden stopgezet volgens Tabel 3.

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

*Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie*

Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau <sup>a</sup>	Zet TMZ stop
Absolute neutrofielentelling	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Zie voetnoot b
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 <sup>b</sup>

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet als:

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

Volwassen patiënten en pediatrie patiënten van 3 jaar of ouder met recidiverend of progressief maligne glioom:

Een behandelingscyclus duurt 28 dagen. Patiënten die niet eerder behandeld werden met chemotherapie krijgen 200 mg/m<sup>2</sup> TMZ toegediend, eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

*Pediatrie patiënten*

Bij patiënten van 3 jaar of ouder dient TMZ alleen gebruikt te worden bij recidiverend of progressief maligne glioom. De ervaring bij deze kinderen is zeer beperkt (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

*Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis*

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

*Oudere patiënten*

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

Wijze van toediening

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie dient **uitsluitend** te worden toegediend via **intraveneuze infusie**. Het **dient niet** toegediend te worden via andere toedieningswegen, zoals de intrathecale, intramusculaire of subcutane route.

De aangewezen dosis TMZ dient toegediend te worden als een intraveneuze infusie gedurende 90 minuten met behulp van een pomp.

Zoals bij andere vergelijkbare chemotherapeutische middelen, wordt voorzichtigheid aanbevolen om extravasatie te voorkomen. Lokale injectieplaatsbijwerkingen, welke over het algemeen mild en kortdurend waren, zijn gemeld bij patiënten die Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie toegediend kregen. Preklinische onderzoeken toonden geen permanente weefselbeschadiging aan (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

Temodal is ook beschikbaar als een harde capsuleformulering (voor oraal gebruik). Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 90 minuten, is bio-equivalent aan de harde capsuleformulering (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC).

Ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Opportunistische infecties en reactivering van infecties

Opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie) en reactivering van infecties (zoals HBV, CMV) zijn waargenomen tijdens de behandeling met TMZ (zie rubriek 4.8).

#### Herpes-meningo-encefalitis

Na het in de handel brengen van het middel zijn gevallen van herpes-meningo-encefalitis (ook met dodelijke afloop) waargenomen bij patiënten die TMZ kregen in combinatie met radiotherapie. In een aantal gevallen kregen patiënten ook steroïden.

#### *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie

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

PCP kan vaker voorkomen als TMZ toegediend wordt gedurende een langere behandelingsperiode. Alle patiënten die TMZ krijgen, in het bijzonder patiënten die steroïden krijgen, dienen echter nauwgezet gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van PCP, ongeacht de behandelingsduur. Gevallen van fataal respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die TMZ gebruiken, in het bijzonder in combinatie met dexamethason of andere steroïden.

#### HBV

Hepatitis als gevolg van hepatitis B virus (HBV)-reactivering, in sommige gevallen met dodelijke afloop, is gemeld. Experts op het gebied van leveraandoeningen moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (waaronder patiënten met actieve hepatitis). Gedurende de behandeling moeten patiënten op passende wijze gecontroleerd en begeleid worden.



## Hepatotoxiciteit

Bij patiënten behandeld met TMZ (zie rubriek 4.8) werd leverbeschadiging, waaronder fataal leverfalen, gemeld. Voor aanvang van de behandeling moeten leverfunctietesten bij baseline worden uitgevoerd. Bij een afwijkende leverfunctie moeten artsen, voordat begonnen wordt met toediening van temozolomide, de voordelen en risico's beoordelen, inclusief het risico op fataal leverfalen. Bij patiënten die een behandelingscyclus van 42 dagen ondergaan, moeten de leverfunctietesten halverwege deze cyclus opnieuw uitgevoerd worden. De leverfunctie van alle patiënten moet na elke behandelingscyclus worden gecontroleerd. Wanneer een patiënt aanzienlijke afwijkingen van de leverfunctie vertoont, moeten artsen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling beoordelen. Levertoxiciteit kan verscheidene weken of langer na de laatste behandeling met temozolomide optreden.

## Maligniteiten

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

## Anti-emetische therapie

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

## *Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Anti-emetische profylaxe wordt aanbevolen vóór de initiële dosis van de combinatiebehandelingsfase en wordt sterk aanbevolen tijdens de monotherapiefase.

## *Patiënten met recidiverend of progressief maligne glioom*

Patiënten die ernstig (Graad 3 of 4) braken hebben ervaren in voorgaande behandelingscycli kunnen een anti-emetische therapie nodig hebben.

## Laboratoriumparameters

Met TMZ behandelde patiënten kunnen myelosuppressie krijgen, waaronder langdurige pancytopenie, wat kan leiden tot aplastische anemie, wat in sommige gevallen een fatale afloop had. In sommige gevallen wordt de beoordeling bemoeilijkt door blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die in verband worden gebracht met aplastische anemie, waaronder carbamazepine, fenytoïne en sulfamethoxazol/trimethoprim. Voordat de dosis toegediend wordt, moet aan de volgende laboratoriumparameters voldaan zijn: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjestelling  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Een volledige bloedtelling moet verkregen worden op Dag 22 (21 dagen na de eerste dosis) of binnen 48 uur vanaf die dag, en wekelijks tot de ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjestelling  $> 100 \times 10^9/l$ . Als de ANC gedurende een cyclus daalt tot  $< 1,0 \times 10^9/l$  of de bloedplaatjestelling  $< 50 \times 10^9/l$  is, moet bij de volgende cyclus de dosis met één niveau verlaagd worden (zie rubriek 4.2). De dosisniveaus bedragen 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> en 200 mg/m<sup>2</sup>. De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 mg/m<sup>2</sup>.

## Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar. Ervaring met oudere kinderen en adolescenten is zeer beperkt (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

### Oudere patiënten (> 70 jaar)

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

### Vrouwelijke patiënten

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

### Mannelijke patiënten

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

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 55,2 mg natrium per injectieflacon, equivalent aan 2,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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

In een afzonderlijke fase I-studie, resulteerde de toediening van TMZ met ranitidine niet in wijzigingen in de mate van absorptie van temozolomide of de blootstelling aan zijn actieve metaboliet monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamide (MTIC).

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie in fase II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochlorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ geen levermetabolisme ondergaat en een lage proteïnebinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van TMZ in combinatie met andere myelosuppressieve stoffen kan de kans op myelosuppressie vergroten.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij zwangere vrouwen. In preklinische onderzoeken met ratten en konijnen die 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temodal dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

## Borstvoeding

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

## Vruchtbaarheid

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

## Mannelijke vruchtbaarheid

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

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

TMZ heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van vermoeidheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Ervaringen uit klinische studies met harde capsules

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

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

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van TMZ na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen worden geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis <sup>a</sup> , orale candidiasis
Soms:	Opportunistische infectie (waaronder PCP), sepsis <sup>†</sup> , herpes-meningo-encefalitis <sup>†</sup> , CMV-infectie, reactivering van CMV, hepatitis B-virus <sup>†</sup> , herpes simplex, reactivering van infectie, wondinfectie, gastro-enteritis <sup>b</sup>

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Langdurige pancytopenie, aplastische anemie <sup>†</sup> , pancytopenie, petechiae
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Cushingoïd <sup>c</sup>
Soms:	Diabetes insipidus
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, geheugen verminderd, neurologische aandoening, neuropathie <sup>d</sup> , paresthesie, somnolentie, spraakstoornis, smaakvervorming, tremor
Soms:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapiramidale aandoening, parosmie, afwijkende loop, hyperesthesie, sensibele stoornis, afwijkende coördinatie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, visusstoornis <sup>e</sup> , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak:	Doofheid <sup>f</sup> , vertigo, tinnitus, oorpijn <sup>g</sup>
Soms:	Gehoorbeschadiging, hyperacusis, otitis media
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	Palpitatie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen <sup>†</sup> , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, nausea, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn <sup>h</sup> , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening, hemorroïden, droge mond
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Leverfalen <sup>†</sup> , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Rash, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus
Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythroderma, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak:	Myopathie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie
Soms:	Dysurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem <sup>i</sup>
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen <sup>j</sup> , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Vaak:	Bestralingsletsel <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

<sup>b</sup> Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

<sup>c</sup> Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

<sup>d</sup> Waaronder neuropathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie

<sup>e</sup> Waaronder gezichtsvermogen afgenomen, oogaandoening

<sup>f</sup> Waaronder doofheid, bilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, unilaterale doofheid

<sup>g</sup> Waaronder oorpijn, oorongemak

<sup>h</sup> Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak

<sup>i</sup> Waaronder perifere oedeem, perifere zwelling

<sup>j</sup> Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

<sup>k</sup> Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

<sup>†</sup> Waaronder gevallen met dodelijke afloop

### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

#### *Laboratoriumresultaten*

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

### Recidiverend of progressief maligne glioom

#### *Laboratoriumresultaten*

Graad 3 of 4 trombocytopenie en neutropenie deden zich voor bij respectievelijk 19 % en 17 % van de patiënten die behandeld werden voor maligne glioom. Dit leidde tot hospitalisatie en/of stopzetting van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste paar cycli, met een nadir tussen Dag 21 en Dag 28) en herstel trad snel in, meestal binnen 1-2 weken. Er werden geen aanwijzingen voor een cumulatieve myelosuppressie waargenomen. De aanwezigheid van trombocytopenie kan het risico op bloeding verhogen, de aanwezigheid van neutropenie of leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

#### *Geslacht*

Een farmacokinetische populatieanalyse van klinische studies omvatte 101 vrouwelijke en 169 mannelijke patiënten voor wie nadir neutrofielentellingen beschikbaar waren en 110 vrouwelijke en 174 mannelijke patiënten voor wie nadir bloedplaatjestellingen beschikbaar waren. Er waren hogere percentages van Graad 4 neutropenie (ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l), 12 % vs. 5 %, en trombocytopenie (< 20 x 10<sup>9</sup>/l), 9 % vs. 3 %, bij vrouwen vs. mannen in de eerste behandelingscyclus. In een databestand van 400 patiënten met recidiverend glioom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 8 % van de vrouwelijke patiënten vs. 4 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 8 % van de vrouwelijke patiënten vs. 3 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus. In een studie met 288 patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom, kwam Graad 4 neutropenie voor bij 3 % van de vrouwelijke patiënten vs. 0 % van de mannelijke patiënten en Graad 4 trombocytopenie bij 1 % van de vrouwelijke patiënten vs. 0 % van de mannelijke patiënten in de eerste behandelingscyclus.

### Pediatrische patiënten

Oraal TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hooggradig astrocytoom, bij een behandelingsschema van dagelijks 5 dagen lang om de 28 dagen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, is de verdraagbaarheid bij kinderen naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen. De veiligheid van TMZ bij kinderen jonger dan 3 jaar is niet vastgesteld.

## Ervaringen uit klinische studies met IV

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie levert een equivalente TMZ dosis en blootstelling aan zowel TMZ als aan zijn actieve metaboliet MTIC in vergelijking met de corresponderende Temodal harde capsules (zie rubriek 5.2). Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens de twee studies met de intraveneuze formulering (n=35) en die niet zijn gemeld in studies met de Temodal capsules, waren bijwerkingen op de plaats van infusie: pijn, irritatie, pruritus, warmte, zwelling en erytheem, als ook hematoom.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doses van 500, 750, 1000 en 1250 mg/m<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexie, multi-orgaanfalen en dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen behandeling hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen  
ATC-code: L01A X03.

#### Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot de actieve verbinding monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC). Er wordt verondersteld dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering op de O<sup>6</sup>-positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt op de N<sup>7</sup>-positie. Er wordt aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

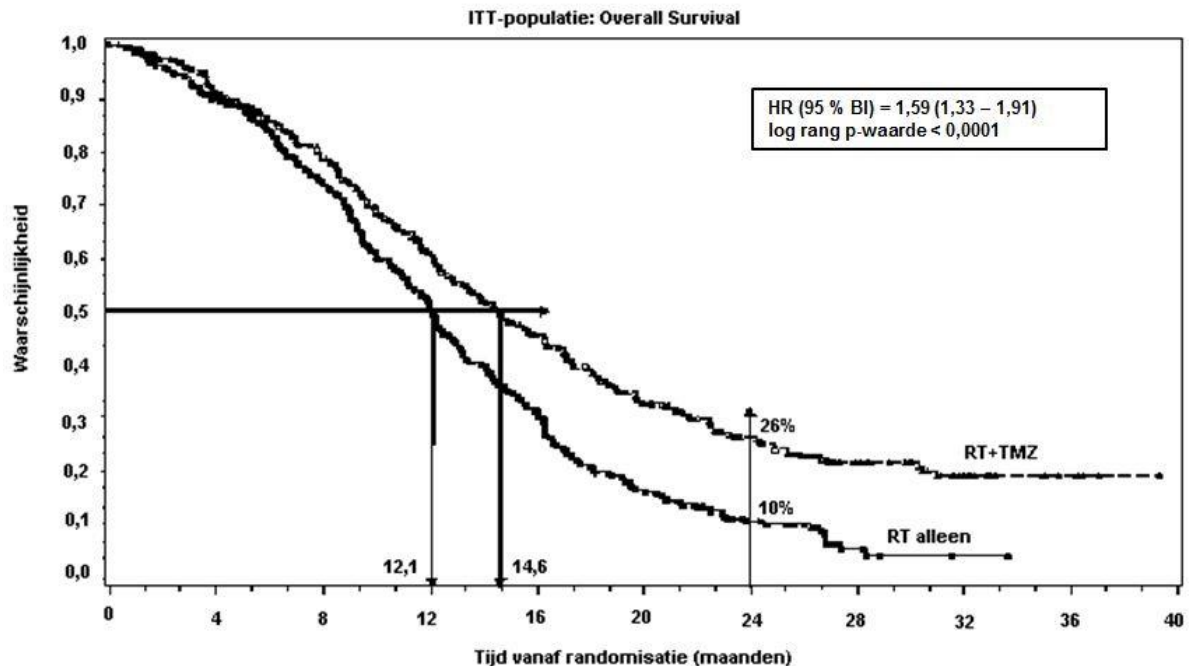
#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom*

Een totaal aantal van 573 patiënten werd gerandomiseerd om TMZ + RT (n=287) of RT alleen (n=286) te krijgen. Patiënten uit de TMZ + RT-arm kregen gelijktijdig TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) eenmaal daags, te beginnen vanaf de eerste dag met RT tot de laatste dag met RT, gedurende 42 dagen (met een maximum van 49 dagen). Dit werd gevolgd door TMZ monotherapie (150-200 mg/m<sup>2</sup>) op Dag 1-5 van elke 28-dagen cyclus tot 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen enkel RT. *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) profylaxe was vereist tijdens RT en gecombineerde TMZ-therapie.

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

De hazard ratio (HR) voor overall survival bedroeg 1,59 (95 % BI voor HR=1,33 -1,91) met een log rang  $p < 0,0001$  in het voordeel van de TMZ-arm. De geschatte kans op overleving van 2 jaar of meer (26 % vs. 10 %), is hoger voor de RT + TMZ-arm. De toevoeging van gelijktijdig TMZ aan RT, gevolgd door TMZ monotherapie bij de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom vertoonde een statistisch significante verbetering van de overall survival (OS) in vergelijking met RT alleen (Figuur 1).



Figuur 1 Kaplan-Meier curves voor overall survival (Intent to Treat-populatie)

De resultaten van het onderzoek waren niet consistent bij de subgroep patiënten met een slechte performance status (WHO PS=2, n=70), waarbij overall survival en tijd tot progressie dezelfde waren in beide armen. Er blijken echter geen onaanvaardbare risico's aanwezig te zijn bij deze patiëntengroep.

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS]  $\geq 70$ ), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met oraal TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie) en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs. procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het primaire eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21 % vs. 8 % - chi-kwadrat  $p = 0,008$ ) met een mediane PFS van respectievelijk 2,89 en 1,88 maanden (log rang  $p = 0,0063$ ). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang  $p = 0,33$ ). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60 %) dan bij de



procarbazinegroep (44 %) (chi-kwadrat  $p = 0,019$ ). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS  $\geq 80$ .

De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals de gegevens over de tijd tot verslechtering van de performance status (daling tot een KPS van  $< 70$  of een daling met minstens 30 punten). De mediane tijden voor progressie bij deze eindpunten varieerden van 0,7 tot 2,1 maanden langer voor TMZ dan voor procarbazine (log rang  $p = < 0,01$  tot  $0,03$ ).

#### *Recidiverend anaplastisch astrocytoma*

In een multicenter, prospectief fase II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoma bij een eerste terugval, bedroeg de 6 maanden PFS 46 %. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de overall survival bedroeg 14,6 maanden. Het responspercentage, gebaseerd op de centrale gecensureerde evaluatie, bedroeg 35 % (13 CR en 43 PR) voor de Intent to Treat-populatie (ITT)  $n=162$ . Bij 43 patiënten werd gerapporteerd dat de ziekte stabiel was. De 6 maanden gebeurtenisvrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenisvrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

#### Pediatrische patiënten

Oraal TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstamglioom of recidiverend hoge graad astrocytoma, in een dagelijks doseringsschema gedurende 5 dagen elke 28 dagen. Tolerantie voor TMZ is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

TMZ wordt spontaan gehydrolyseerd bij fysiologische pH tot voornamelijk de actieve verbinding 3-methyl-(triazeno-1-yl)imidazol-4-carboxamide (MTIC). MTIC wordt spontaan gehydrolyseerd tot 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC), een bekend intermedium bij de biosynthese van purine en nucleïnezuur, en tot methylhydrazine, dat verondersteld wordt de actieve alkylerende verbinding te zijn. Er wordt aangenomen dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de DNA-alkylering, voornamelijk op de O<sup>6</sup> en N<sup>7</sup> posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC respectievelijk  $\sim 2,4$  % en 23 %. *In vivo* was de  $t_{1/2}$  van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

In een open-label, two-way crossover bioequivalentiestudie van de farmacokinetiek van orale en intraveneuze TMZ in patiënten met primaire CZS maligniteiten, is gebleken dat Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie, toegediend gedurende 90 minuten, ten aanzien van  $C_{max}$  en AUC van TMZ en MTIC bio-equivalent is aan Temodal harde capsules, na toediening van een dosis van 150 mg/m<sup>2</sup>. Gemiddelde  $C_{max}$  waarden voor TMZ en MTIC waren respectievelijk 7,4  $\mu\text{g/ml}$  en 320 ng/nl, na een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Gemiddelde AUC(0 $\rightarrow\infty$ ) waarden voor TMZ en MTIC waren respectievelijk 25  $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  en 1.004 ng $\cdot\text{uur/ml}$ .

#### Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die al 20 minuten na inname worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van <sup>14</sup>C gedurende 7 dagen na de inname 0,8 %, hetgeen wijst op een volledige absorptie.

## Distributie

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

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

## Eliminatie

De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van  $^{14}\text{C}$  is renaal. Na orale toediening werd ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine gedurende 24 uur en de rest werd uitgescheiden als temozolomidezuur, 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC) of niet-geïdentificeerde polaire metabolieten.

De plasmaconcentraties stijgen met de dosis. De plasmaklaring, het distributievolume en de halfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosis.

## Speciale patiëntengroepen

Analyse van de op populaties gebaseerde farmacokinetische gegevens van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrie patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal verdraagbare dosis (MTD) bedroeg echter 1000 mg/m<sup>2</sup> per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsonderzoeken gedurende één cyclus (5 dagen inname, 23 dagen zonder behandeling), 3 en 6 cycli werden uitgevoerd bij ratten en honden. De belangrijkste doelorganen voor de toxiciteit waren het beenmerg, het lymforeticulair systeem, de testes, het maag-darmkanaal, en, bij hogere doses, die letaal waren bij 60 % tot 100 % van de geteste ratten en honden, trad degeneratie van de retina op. De toxiciteit bleek grotendeels reversibel te zijn, behalve bijwerkingen op het mannelijke voortplantingsstelsel en de retinadegeneratie. Aangezien de doses die retinadegeneratie veroorzaakten in het letale dosisbereik lagen en geen vergelijkbaar effect is waargenomen in klinische onderzoeken, werd deze bevinding niet beschouwd als zijnde klinisch relevant.

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

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

De intraveneuze formulering gaf lokale irritatie op de plaats van injectie in zowel konijnen als ratten. De irritatie was van voorbijgaande aard en leidde niet tot blijvende weefselschade.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Threonine  
Polysorbaat 80  
Natriumcitraat (voor pH-instelling)  
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-instelling)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacons: 4 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

Na reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 14 uur bij 25 °C, inclusief infusietijd.

Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen doorgaans niet meer dan 24 uur bij 2 °- 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

Heldere type-I glazen injectieflacons afgesloten met broombutylrubber stop en aluminium dichting met perzik-kleurig flip-off kapje. Elke injectieflacon bevat 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml wordt geleverd in een verpakking met 1 injectieflacon.

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

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het behandelen van Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie. Het gebruik van handschoenen en aseptische technieken is vereist. Indien Temodal 2,5 mg/ml in contact komt met de huid of de slijmvliezen dient de plaats onmiddellijk grondig met water en zeep te worden gewassen.

Elke injectieflacon dient gereconstitueerd te worden met 41 ml steriel water voor injecties. De resulterende oplossing bevat 2,5 mg/ml TMZ. De injectieflacons dienen zachtjes rondgedraaid en niet geschud te worden. De oplossing dient gecontroleerd te worden en elke injectieflacon die zichtbare deeltjes bevat dient niet gebruikt te worden.

Een volume tot 40 ml gereconstitueerde oplossing dient opgezogen te worden, volgens de totale voorgeschreven dosis en overgebracht te worden naar een lege 250 ml PVC infusiezak. Onderzoeken met niet-PVC zakken zijn niet uitgevoerd. De pompslangen dienen verbonden te worden met de zak,

de slangen gespoeld en dan afgedekt. Temodal 2,5 mg/ml dient **uitsluitend** intraveneus gedurende 90 minuten te worden toegediend.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gelijktijdig door dezelfde intraveneuze lijn te worden geïnfundeerd.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/023

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 1999.

Datum van laatste verlenging: 17 december 2008.

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
België

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 5 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 5 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/024 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/025 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 20 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 20 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/013 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/014 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 100 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 100 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/015 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/016 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 140 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 140 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/017 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/018 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 140 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 180 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 180 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/019 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/020 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 180 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET 5 OF 20 HARDE CAPSULES TEMODAL 250 mg PER STUK VERPAKT IN SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 250 mg harde capsules  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 harde capsules in sachets  
20 harde capsules in sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**

Open, vermaal of kauw de capsules niet, slik in zijn geheel in. Als een capsule beschadigd is, vermijd contact met uw huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/021 (5 harde capsules)  
EU/1/98/096/022 (20 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

temodal 250 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 5 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 5 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 20 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 20 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 100 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 140 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 140 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 180 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 180 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET MET 1 HARDE CAPSULE TEMODAL 250 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Temodal 250 mg capsules  
temozolomide  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 capsule

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg temozolomide.  
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing voor infusie 2,5 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: mannitol (E421), threonine, polysorbaat 80, natriumcitraat en geconcentreerd zoutzuur voor pH-instelling.  
Lees de bijsluiter voor verdere informatie betreffende natrium.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon met 100 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**  
Vermijd contact met huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Na reconstitutie, de oplossing gebruiken binnen 14 uur bij 25 °C, inclusief infusietijd.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/023

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie  
temozolomide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg temozolomide.  
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing voor infusie 2,5 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), threonine, polysorbaat 80, natriumcitraat en zoutzuur.  
Lees de bijsluiter voor verdere informatie betreffende natrium.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie  
100 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxicum**  
Vermijd contact met huid, ogen of neus.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Na reconstitutie, de oplossing gebruiken binnen 14 uur bij 25 °C, inclusief infusietijd.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

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

EU/1/98/096/023

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Temodal 5 mg harde capsules**  
**Temodal 20 mg harde capsules**  
**Temodal 100 mg harde capsules**  
**Temodal 140 mg harde capsules**  
**Temodal 180 mg harde capsules**  
**Temodal 250 mg harde capsules**  
temozolomide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Temodal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Temodal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Temodal bevat een geneesmiddel dat temozolomide wordt genoemd. Dit geneesmiddel werkt tegen tumoren.

Temodal wordt gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van hersentumoren:

- bij volwassenen met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom. Temodal wordt eerst gebruikt in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase) en daarna afzonderlijk (monotherapiefase).
- bij kinderen van 3 jaar en ouder en volwassenen met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoom. Temodal wordt voor deze tumoren gebruikt als ze terugkomen of verergeren na standaardbehandeling.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een allergische reactie gehad op dacarbazine (een antikankermiddel, soms DTIC genoemd). Teken van allergische reactie zijn een jeukerig gevoel, benauwdheid of een fluitende ademhaling, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel.
- Als sommige typen bloedcellen ernstig in aantal verminderd zijn (myelosuppressie), zoals een lage bloedtelling van uw witte bloedcellen en bloedplaatjes. Deze bloedcellen zijn belangrijk om infecties tegen te gaan en voor een goede bloedstolling. Uw arts zal uw bloed controleren om er zeker van te zijn dat u genoeg van deze cellen heeft voordat u begint aan de behandeling.



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt,

- aangezien u nauwgezet gecontroleerd moet worden op de ontwikkeling van een ernstige vorm van longontsteking, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) genoemd. Als u een patiënt bent die pas gediagnosticeerd is (multiform glioblastoom) kunt u 42 dagen Temodal krijgen in combinatie met bestraling. In dit geval zal uw arts u ook een geneesmiddel voorschrijven om deze vorm van longontsteking (PCP) te helpen voorkomen.
- als u nu mogelijk een hepatitis B-infectie heeft of dit ooit heeft gehad. Dit is omdat Temodal ervoor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Patiënten zullen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen van deze infectie voordat de behandeling wordt begonnen.
- als u voor de start van de behandeling lage bloedtellingen heeft van rode bloedcellen (anemie), witte bloedcellen en bloedplaatjes of bloedstollingsproblemen heeft of deze tijdens de behandeling ontwikkelt. Uw arts kan beslissen de dosis te verminderen, uw behandeling te onderbreken, stoppen of wijzigen. U kunt ook andere behandelingen nodig hebben. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling met Temodal te stoppen. Uw bloed zal tijdens de behandeling regelmatig getest worden om de bijwerkingen van Temodal op uw bloedcellen te controleren.
- aangezien u een klein risico loopt op andere veranderingen in de bloedcellen, waaronder leukemie.
- als u last heeft van misselijkheid (misselijk gevoel in uw maag) en/of braken, wat zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Temodal zijn (zie rubriek 4), kan uw arts u een geneesmiddel (een anti-emeticum) voorschrijven om het braken te helpen voorkomen. Als u veel braakt voor of tijdens de behandeling, vraag dan uw arts wat het beste tijdstip is waarop u Temodal kunt innemen totdat het braken onder controle is. Als u braakt na het innemen van uw dosis, neem dan geen tweede dosis in op dezelfde dag.
- als u koorts of verschijnselen van een infectie ontwikkelt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- als u ouder bent dan 70 jaar, kunt u sneller last hebben van infecties, blauwe plekken of bloedingen.
- als u lever- of nierproblemen heeft, moet uw dosis Temodal mogelijk aangepast worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar omdat dit niet onderzocht is. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 3 jaar die Temodal hebben gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Temodal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat u tijdens de zwangerschap niet met Temodal mag worden behandeld tenzij nadrukkelijk aangegeven door uw arts.

Doeltreffende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen door vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden tijdens de behandeling met Temodal en ook minstens 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

U moet stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de periode dat u behandeld wordt met Temodal.

### **Vruchtbaarheid bij mannen**

Temodal kan blijvende onvruchtbaarheid veroorzaken. Mannelijke patiënten moeten tot minstens 3 maanden na afloop van de behandeling effectieve anticonceptie toepassen en geen kind verwekken. Het wordt aanbevolen om vóór behandeling advies in te winnen over het opslaan van sperma.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Door Temodal kunt u zich moe of slaperig voelen. Rijd in dat geval niet, gebruik geen gereedschappen of machines en fiets niet totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft (zie rubriek 4).

### **Temodal bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Temodal bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Dosering en duur van de behandeling

Uw arts zal uw dosis Temodal bepalen. Deze is gebaseerd op uw omvang (lengte en gewicht) en of u een terugkerende tumor heeft en in het verleden al een chemotherapiebehandeling heeft gekregen. U kunt andere geneesmiddelen (anti-emetica) krijgen die u voor en/of na inname van Temodal moet innemen om misselijkheid en braken te voorkomen of onder controle te houden.

#### *Patiënten met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom:*

Als u een patiënt bent die pas gediagnosticeerd is, zal de behandeling in twee fasen plaatsvinden:

- eerst behandeling in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase)
- gevolgd door behandeling met alleen Temodal (monotherapiefase).

Gedurende de combinatiebehandelingsfase zal uw arts Temodal opstarten met een dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> (gebruikelijke dosering). U moet deze dosis elke dag innemen gedurende 42 dagen (tot 49 dagen) in combinatie met bestralingstherapie. De dosis Temodal kan uitgesteld of stopgezet worden afhankelijk van uw bloedtellingen en de manier waarop u het geneesmiddel verdraagt tijdens de combinatiebehandelingsfase.

Als de bestralingstherapie beëindigd is, zult u de behandeling gedurende 4 weken onderbreken. Dit zal uw lichaam de kans geven om te herstellen.

Daarna begint u met de monotherapiefase.

Gedurende de monotherapiefase zal de dosis en de wijze waarop u Temodal inneemt anders zijn. Uw arts zal uw precieze dosis bepalen. Er kunnen tot 6 behandelingsperioden (cycli) zijn. Elke periode duurt 28 dagen. U moet uw nieuwe dosis Temodal afzonderlijk innemen gedurende de eerste 5 dagen ('doseerdagen') van elke cyclus. De eerste dosis zal 150 mg/m<sup>2</sup> bedragen. Daarna neemt u 23 dagen geen Temodal in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na Dag 28 begint de volgende cyclus. U neemt Temodal opnieuw eenmaal per dag gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temodal. De dosis Temodal kan worden aangepast, uitgesteld of stopgezet afhankelijk van uw bloedtellingen en de manier waarop u het geneesmiddel verdraagt tijdens elke behandelingscyclus.

#### *Patiënten met terugkerende of verergerde tumoren (maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoom) die uitsluitend Temodal innemen:*

Een behandelingscyclus met Temodal duurt 28 dagen.

U neemt alleen Temodal eenmaal per dag in gedurende de eerste 5 dagen. Deze dagelijkse dosis is afhankelijk van of u in het verleden wel of niet een chemotherapiebehandeling heeft gekregen.

Als u niet eerder met chemotherapie behandeld werd, zal uw eerste dosis Temodal 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn. Als u eerder met chemotherapie behandeld werd, zal uw eerste dosis Temodal 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn. Daarna neemt u 23 dagen geen Temodal in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na Dag 28 begint de volgende cyclus. U krijgt Temodal opnieuw eenmaal per dag gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temodal.

Voor elke behandelingscyclus zal uw bloed worden getest om te zien of de dosis Temodal aangepast moet worden. Afhankelijk van de resultaten van uw bloedtest, kan uw arts uw dosis aanpassen voor de volgende cyclus.

### Hoe neemt u Temodal in?

Neem de voorgeschreven dosis Temodal eenmaal per dag in, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Neem de capsules in op een lege maag; bijvoorbeeld tenminste één uur voordat u van plan bent te gaan ontbijten. Slik de capsule(s) in zijn geheel door met een glas water. De capsule niet openen, fijnmaken of erop kauwen. Vermijd contact van het poeder met uw huid, ogen of neus als een capsule beschadigd raakt. Als u per ongeluk wat poeder in uw ogen of neus krijgt, spoel het gebied dan met water.

Afhankelijk van de voorgeschreven dosis, kan het zijn dat u meer dan één capsule tegelijk moet nemen, eventueel van verschillende sterkten (hoeveelheid werkzame stof, in mg). De kleur van het capsulekapje is verschillend voor elke sterkte (zie de tabel hieronder).

Sterkte	Kleur van het capsulekapje
Temodal <b>5 mg</b> harde capsules	groen
Temodal <b>20 mg</b> harde capsules	geel
Temodal <b>100 mg</b> harde capsules	roze
Temodal <b>140 mg</b> harde capsules	blauw
Temodal <b>180 mg</b> harde capsules	oranje
Temodal <b>250 mg</b> harde capsules	wit

U moet het volgende goed begrijpen en onthouden:

- het aantal capsules dat u elke doseerdag moet innemen. Vraag uw arts of apotheker het op te schrijven (inclusief de kleur).
- welke dagen uw doseerdagen zijn.

Bekijk de dosis opnieuw met uw arts telkens als u een nieuwe cyclus start, omdat deze kan verschillen van de vorige cyclus.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Vergissingen bij het innemen van dit geneesmiddel kunnen ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer Temodal capsules inneemt dan u is voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem de overgeslagen dosis zo snel mogelijk in op dezelfde dag. Als er een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen tenzij uw arts dat aangeeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u last krijgt van één van het volgende:

- een ernstige allergische (overgevoeligheds)reactie (netelroos, piepende ademhaling of andere ademhalingsmoeilijkheden)
- ongecontroleerd bloeden
- stuipen (convulsies)
- koorts
- koude rillingen
- ernstige hoofdpijn die niet overgaat.

De behandeling met Temodal kan een vermindering van bepaalde bloedcellen tot gevolg hebben. Dit kan ertoe leiden dat u meer blauwe plekken of bloedingen, bloedarmoede (een tekort aan rode bloedcellen), koorts en een verminderde weerstand tegen infecties heeft. De vermindering van het aantal bloedcellen is gewoonlijk van voorbijgaande aard. In sommige gevallen kan deze aanhouden en leiden tot een ernstige vorm van anemie (aplastische anemie). Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op wijzigingen en zal bepalen of een specifieke behandeling nodig is. In sommige gevallen zal uw dosis Temodal verminderd of de behandeling stopgezet worden.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn, worden hieronder vermeld:

### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):**

- gebrek aan eetlust, moeilijk kunnen spreken, hoofdpijn
- braken, misselijkheid, diarree, verstopping
- huiduitslag, haaruitval
- vermoeidheid

### **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- infecties, infecties in de mond
- vermindering van het aantal bloedcellen (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie)
- allergische reactie
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- geheugenstoornis, depressie, angst, verwardheid, niet in slaap kunnen vallen of in slaap blijven
- verstoorde coördinatie en balans
- zich moeilijk kunnen concentreren, veranderde geestelijke toestand of alertheid, vergeetachtigheid
- duizeligheid, verstoorde gewaarwordingen, tintelend gevoel, beven, abnormale smaak
- gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen, abnormaal zien, dubbel zien, pijnlijke ogen
- doofheid, oorsuizen, oorpijn
- bloedstolsel in de longen of benen, hoge bloeddruk
- longontsteking, kortademigheid, bronchitis, hoest, ontsteking van uw bijholten (sinussen)
- maag- of buikpijn, last van de maag/zuurbranden, moeilijk kunnen slikken
- droge huid, jeuk
- spierbeschadiging, spierzwakte, spierpijn
- pijnlijke gewrichten, rugpijn

- vaak moeten plassen, de plas moeilijk op kunnen houden
- koorts, griepachtige verschijnselen, pijn, zich onwel voelen, een verkoudheid of griep
- vochtophoping, gezwollen benen
- verhoogde leverenzymen
- gewichtsverlies, gewichtstoename
- bestralingsletsel

**Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- infecties van hersenen en hersenvliezen (herpes-meningo-encefalitis) waaronder gevallen met dodelijke afloop
- wondinfecties
- nieuwe of gereactiveerde cytomegalovirusinfecties
- gereactiveerde hepatitis B-virusinfecties
- secundaire kankers waaronder leukemie
- vermindering van het aantal bloedcellen (pancytopenie, anemie, leukopenie)
- rode vlekken onder de huid
- diabetes insipidus (verschijnselen zijn onder andere veel moeten plassen en een dorstgevoel), laag kaliumgehalte in het bloed
- stemmingswisselingen, hallucinaties
- gedeeltelijke verlamming, verandering van de reukzin
- gehoorstoornis, ontsteking van het middenoor
- hartkloppingen (wanneer u uw hartslag kunt voelen), opvliegers
- opgezwollen buik, moeite met het onder controle houden van uw stoelgang, aambeien, droge mond
- leverontsteking (hepatitis) en leverbeschadiging (waaronder fataal leverfalen), cholestase, verhoogd bilirubine
- blaren op het lichaam of in de mond, schilferende huid, huiduitslag, pijnlijk rood worden van de huid, ernstige huiduitslag met zwelling van de huid (onder meer op de handpalmen en voetzolen)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht, galbulten (netelroos), meer zweten, verandering in huidskleur
- moeilijk kunnen plassen
- vaginale bloeding, vaginale irritatie, geen of hevige menstruatieperiodes, borstpijn, seksuele impotentie
- rillen, opgezwollen gezicht, verkleuring van de tong, dorst, tandaandoening
- droge ogen

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het zakje en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Licht uw apotheker in als u een verandering aan het uiterlijk van de capsules constateert.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is temozolomide.

*Temodal 5 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 5 mg temozolomide.

*Temodal 20 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 20 mg temozolomide.

*Temodal 100 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 100 mg temozolomide.

*Temodal 140 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 140 mg temozolomide.

*Temodal 180 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 180 mg temozolomide.

*Temodal 250 mg harde capsules:* Elke capsule bevat 250 mg temozolomide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

#### capsule-inhoud:

watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur (zie rubriek 2 'Temodal bevat lactose').

#### omhulsel van de capsule:

*Temodal 5 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, geel ijzeroxide (E172), indigotine (E132).

*Temodal 20 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, geel ijzeroxide (E172).

*Temodal 100 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, rood ijzeroxide (E172).

*Temodal 140 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, indigotine (E132).

*Temodal 180 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

*Temodal 250 mg harde capsules:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat.

#### drukinkt:

schellak, propyleenglycol (E1520), gezuiverd water, ammoniumhydroxide, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Temodal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

*Temodal 5 mg harde capsules* zijn wit met groen en zijn bedrukt met zwarte inkt. Op het groene deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het witte deel van de capsule staat '5 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

*Temodal 20 mg harde capsules* zijn wit met geel en zijn bedrukt met zwarte inkt. Op het gele deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het witte deel van de capsule staat '20 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

*Temodal 100 mg harde capsules* zijn wit met roze en zijn bedrukt met zwarte inkt. Op het roze deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het witte deel van de capsule staat '100 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

*Temodal 140 mg harde capsules* zijn wit met blauw en zijn bedrukt met zwarte inkt. Op het blauwe deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het witte deel van de capsule staat '140 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

*Temodal 180 mg harde capsules* zijn wit met oranje en zijn bedrukt met zwarte inkt. Op het oranje deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het witte deel van de capsule staat '180 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

*Temodal 250 mg harde capsules* zijn wit en bedrukt met zwarte inkt. Op het ene deel van de capsule staat 'TEMODAL'. Op het andere deel van de capsule staat '250 mg' en het logo van Schering-Plough, en er staan 2 streepjes op.

De harde capsules (capsules) voor oraal gebruik zijn individueel verpakt in zakjes en worden afgeleverd in doosjes die 5 of 20 capsules bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

### **Fabrikant**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
België

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpcoc\_belux@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpcoc\_czechslovak@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpcoc\_belux@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie** temozolomide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Temodal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Temodal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Temodal bevat een geneesmiddel dat temozolomide wordt genoemd. Dit geneesmiddel werkt tegen tumoren.

Temodal wordt gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van hersentumoren:

- bij volwassenen met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom. Temodal wordt eerst gebruikt in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase) en daarna afzonderlijk (monotherapiefase).
- bij kinderen van 3 jaar en ouder en volwassenen met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoma. Temodal wordt voor deze tumoren gebruikt als ze terugkomen of verergeren na standaardbehandeling.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een allergische reactie gehad op dacarbazine (een antikankermiddel, soms DTIC genoemd). Teken van allergische reactie zijn een jeukerig gevoel, benauwdheid of een fluitende ademhaling, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel.
- Als sommige typen bloedcellen ernstig in aantal verminderd zijn (myelosuppressie), zoals een lage bloedtelling van uw witte bloedcellen en bloedplaatjes. Deze bloedcellen zijn belangrijk om infecties tegen te gaan en voor een goede bloedstolling. Uw arts zal uw bloed controleren om er zeker van te zijn dat u genoeg van deze cellen heeft voordat u begint aan de behandeling.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt,

- aangezien u nauwgezet gecontroleerd moet worden op de ontwikkeling van een ernstige vorm van longontsteking, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) genoemd. Als u een patiënt bent die pas gediagnosticeerd is (multiform glioblastoom) kunt u 42 dagen Temodal krijgen in combinatie met bestraling. In dit geval zal uw arts u ook een geneesmiddel voorschrijven om deze vorm van longontsteking (PCP) te helpen voorkomen.
- als u nu mogelijk een hepatitis B-infectie heeft of dit ooit heeft gehad. Dit is omdat Temodal ervoor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan

- zijn. Patiënten zullen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen van deze infectie voordat de behandeling wordt begonnen.
- als u voor de start van de behandeling lage bloedtellingen heeft van rode bloedcellen (anemie), witte bloedcellen en bloedplaatjes of bloedstollingsproblemen heeft of deze tijdens de behandeling ontwikkelt. Uw arts kan beslissen de dosis te verminderen, uw behandeling te onderbreken, stoppen of wijzigen. U kunt ook andere behandelingen nodig hebben. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling met Temodal te stoppen. Uw bloed zal tijdens de behandeling regelmatig getest worden om de bijwerkingen van Temodal op uw bloedcellen te controleren.
  - aangezien u een klein risico loopt op andere veranderingen in de bloedcellen, waaronder leukemie.
  - als u last heeft van misselijkheid (misselijk gevoel in uw maag) en/of braken, wat zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Temodal zijn (zie rubriek 4), kan uw arts u een geneesmiddel (een anti-emeticum) voorschrijven om het braken te helpen voorkomen.
  - als u koorts of verschijnselen van een infectie ontwikkelt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
  - als u ouder bent dan 70 jaar, kunt u sneller last hebben van infecties, blauwe plekken of bloedingen.
  - als u lever- of nierproblemen heeft, moet uw dosis Temodal mogelijk aangepast worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar omdat dit niet onderzocht is. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 3 jaar die Temodal hebben gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Temodal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat u tijdens de zwangerschap niet met Temodal mag worden behandeld tenzij nadrukkelijk aangegeven door uw arts.

Doeltreffende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen door vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden tijdens de behandeling met Temodal en ook minstens 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

U moet stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de periode dat u behandeld wordt met Temodal.

### **Vruchtbaarheid bij mannen**

Temodal kan blijvende onvruchtbaarheid veroorzaken. Mannelijke patiënten moeten tot minstens 3 maanden na afloop van de behandeling effectieve anticonceptie toepassen en geen kind verwekken. Het wordt aanbevolen om vóór behandeling advies in te winnen over het opslaan van sperma.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Door Temodal kunt u zich moe of slaperig voelen. Rijd in dat geval niet, gebruik geen gereedschappen of machines en fiets niet totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft (zie rubriek 4).

### **Temodal bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 55,2 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken- of tafelzout) in elke injectieflacon. Dit is gelijk aan 2,8 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor volwassenen.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosis Temodal bepalen. Deze is gebaseerd op uw omvang (lengte en gewicht) en of u een terugkerende tumor heeft en in het verleden al een chemotherapiebehandeling heeft gekregen. U kunt andere geneesmiddelen (anti-emetica) krijgen die u voor en/of na ontvangst van Temodal moet innemen om misselijkheid en braken te voorkomen of onder controle te houden.

#### Patiënten met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom:

Als u een patiënt bent die pas gediagnosticeerd is, zal de behandeling in twee fasen plaatsvinden:

- eerst behandeling in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase)
- gevolgd door behandeling met alleen Temodal (monotherapiefase).

Gedurende de combinatiebehandelingsfase zal uw arts Temodal opstarten met een dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> (gebruikelijke dosering). U zult deze dosis elke dag krijgen gedurende 42 dagen (tot 49 dagen) in combinatie met bestralingstherapie. De dosis Temodal kan uitgesteld of stopgezet worden afhankelijk van uw bloedtellingen en de manier waarop u het geneesmiddel verdraagt tijdens de combinatiebehandelingsfase.

Als de bestralingstherapie beëindigd is, zult u de behandeling gedurende 4 weken onderbreken. Dit zal uw lichaam de kans geven om te herstellen.

Daarna begint u met de monotherapiefase.

Gedurende de monotherapiefase, zal de dosis en de wijze waarop u Temodal in deze fase ontvangt verschillend zijn. Uw arts zal uw precieze dosis bepalen.

Er kunnen tot 6 behandelingsperioden (cycli) zijn. Elke periode duurt 28 dagen.

U krijgt een nieuwe dosis van uitsluitend Temodal eenmaal per dag gedurende de eerste vijf dagen van elke cyclus. De eerste dosis zal 150 mg/m<sup>2</sup> bedragen. Daarna krijgt u 23 dagen geen Temodal.

Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na Dag 28 begint de volgende cyclus. U krijgt Temodal opnieuw eenmaal per dag gedurende vijf dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temodal.

De dosis Temodal kan worden aangepast, uitgesteld of stopgezet afhankelijk van uw bloedtellingen en de manier waarop u het geneesmiddel verdraagt tijdens elke behandelingscyclus.

#### Patiënten met terugkerende of verergerde tumoren (maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoom) die uitsluitend Temodal ontvangen:

Een behandelingscyclus met Temodal duurt 28 dagen.

U krijgt alleen Temodal één keer per dag gedurende de eerste vijf dagen. Deze dagelijkse dosis is afhankelijk van of u in het verleden wel of niet een chemotherapiebehandeling heeft gekregen.

Als u niet eerder met chemotherapie behandeld werd, zal uw eerste dosis Temodal 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag gedurende de eerste vijf dagen zijn. Indien u eerder met chemotherapie behandeld werd, zal uw eerste dosis Temodal 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag gedurende de eerste vijf dagen zijn.

Daarna krijgt u 23 dagen geen Temodal. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na Dag 28 begint de volgende cyclus. U ontvangt Temodal opnieuw eenmaal per dag gedurende vijf dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temodal.

Voor elke behandelingscyclus zal uw bloed worden getest om te zien of de dosis Temodal aangepast moet worden. Afhankelijk van de resultaten van uw bloedtest, kan uw arts uw dosis aanpassen voor de volgende cyclus.

#### **Hoe wordt Temodal toegediend?**

Temodal zal aan u worden toegediend door uw arts via een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie) gedurende slechts ongeveer 90 minuten. Geen andere plaats van infusie dan een ader is toegestaan.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Uw geneesmiddel wordt u toegediend door een medisch beroepsbeoefenaar. Het is daarom onwaarschijnlijk dat u meer Temodal zult ontvangen dan u zou mogen. Als dit echter wel het geval is, zal de arts of verpleegkundige u een passende behandeling geven.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van één van het volgende:

- een ernstige allergische (overgevoeligheds) reactie (netelroos, piepende ademhaling of andere ademhalingsmoeilijkheden)
- ongecontroleerd bloeden
- stuipen (convulsies)
- koorts
- koude rillingen
- ernstige hoofdpijn die niet overgaat.

De behandeling met Temodal kan een vermindering van bepaalde bloedcellen tot gevolg hebben. Dit kan ertoe leiden dat u meer blauwe plekken of bloedingen, bloedarmoede (een tekort aan rode bloedcellen), koorts en een verminderde weerstand tegen infecties heeft. De vermindering van het aantal bloedcellen is gewoonlijk van voorbijgaande aard. In sommige gevallen kan deze aanhouden en leiden tot een ernstige vorm van anemie (aplastische anemie). Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op wijzigingen en zal bepalen of een specifieke behandeling nodig is. In sommige gevallen zal uw dosis Temodal verminderd of de behandeling stopgezet worden.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn, worden hieronder vermeld:

### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):**

- gebrek aan eetlust, moeilijk kunnen spreken, hoofdpijn
- braken, misselijkheid, diarree, verstopping
- huiduitslag, haaruitval
- vermoeidheid

### **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- infecties, infecties in de mond
- vermindering van het aantal bloedcellen (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie)
- allergische reactie
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- geheugenstoornis, depressie, angst, verwardheid, niet in slaap kunnen vallen of in slaap blijven
- verstoorde coördinatie en balans
- zich moeilijk kunnen concentreren, veranderde geestelijke toestand of alertheid, vergeetachtigheid
- duizeligheid, verstoorde gewaarwordingen, tintelend gevoel, beven, abnormale smaak
- gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen, abnormaal zien, dubbel zien, pijnlijke ogen
- doofheid, oorsuizen, oorpijn
- bloedstolsel in de longen of benen, hoge bloeddruk
- longontsteking, kortademigheid, bronchitis, hoest, ontsteking van uw bijholten (sinussen)
- maag- of buikpijn, last van de maag/zuurbranden, moeilijk kunnen slikken
- droge huid, jeuk
- spierbeschadiging, spierzwakte, spierpijn

- pijnlijke gewrichten, rugpijn
- vaak moeten plassen, de plas moeilijk op kunnen houden
- koorts, griepachtige verschijnselen, pijn, zich onwel voelen, een verkoudheid of griep
- vochtophoping, gezwollen benen
- verhoogde leverenzymen
- gewichtsverlies, gewichtstoename
- bestralingsletsel

**Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- infecties van hersenen en hersenvliezen (herpes-meningo-encefalitis) waaronder gevallen met dodelijke afloop
- wondinfecties
- nieuwe of gereactiveerde cytomegalovirusinfecties
- gereactiveerde hepatitis B-virusinfecties
- secundaire kankers waaronder leukemie
- vermindering van het aantal bloedcellen (pancytopenie, anemie, leukopenie)
- rode vlekken onder de huid
- diabetes insipidus (verschijnselen zijn onder andere veel moeten plassen en een dorstgevoel), laag kaliumgehalte in het bloed
- stemmingswisselingen, hallucinaties
- gedeeltelijke verlamming, verandering van de reukzin
- gehoorstoornis, ontsteking van het middenoor
- hartkloppingen (wanneer u uw hartslag kunt voelen), opvliegers
- opgezwollen buik, moeite met het onder controle houden van uw stoelgang, aambeien, droge mond
- leverontsteking (hepatitis) en leverbeschadiging (waaronder fataal leverfalen), cholestase, verhoogd bilirubine
- blaren op het lichaam of in de mond, schilferende huid, huiduitslag, pijnlijk rood worden van de huid, ernstige huiduitslag met zwelling van de huid (onder meer op de handpalmen en voetzolen)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht, galbulten (netelroos), meer zweten, verandering in huidskleur
- moeilijk kunnen plassen
- vaginale bloeding, vaginale irritatie, geen of hevige menstruatieperiodes, borstpijn, seksuele impotentie
- rillen, opgezwollen gezicht, verkleuring van de tong, dorst, tandaandoening
- droge ogen

Temodal poeder voor oplossing voor infusie

Naast de bijwerkingen hierboven weergegeven, kunnen de volgende bijwerkingen ook plaatsvinden bij gebruik van Temodal poeder voor oplossing voor infusie: pijn, irritatie, jeuk, warmte, zwelling of roodheid op de plaats van injectie; ook blauwe plekken (hematomen) zijn waargenomen.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Nadat uw geneesmiddel bereid is voor infusie (gereconstitueerd) kan de oplossing maximaal 14 uur bij kamertemperatuur (25 °C) worden bewaard, inclusief infusietijd.

De gereconstitueerde oplossing dient niet gebruikt te worden als verkleuring of deeltjes worden waargenomen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is temozolomide. Elke injectieflacon bevat 100 mg temozolomide. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor infusie 2,5 mg temozolomide.

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), threonine, polysorbaat 80, natriumcitraat (voor pH-aanpassing) en geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing) (zie rubriek 2).

### **Hoe ziet Temodal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Het poeder voor oplossing voor infusie is een wit poeder. Temodal is verkrijgbaar in een glazen injectieflacon afgesloten met butylrubberen stop en aluminium verzegeling met flip-off kapje. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met 100 mg temozolomide.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

### **Fabrikant**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
België

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Тlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Тел.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Тηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Тél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Тél/Tel:+32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Тел: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Тlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Тел: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Тел: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Тел: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Тел: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het behandelen van Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie. Het gebruik van handschoenen en aseptische technieken is vereist. Indien Temodal 2,5 mg/ml in contact komt met de huid of de mucosa dient de plaats onmiddellijk grondig met water en zeep te worden gewassen.

Elke injectieflacon dient gereconstitueerd te worden met 41 ml steriel water voor injecties. De resulterende oplossing bevat 2,5 mg/ml TMZ. De injectieflacons dienen zachtjes rondgedraaid en niet geschud te worden. De oplossing dient gecontroleerd te worden en elke injectieflacon die zichtbare deeltjes bevat dient niet gebruikt te worden. Gereconstitueerd product dient binnen 14 uur gebruikt te worden, inclusief infusietijd.

Een volume tot 40 ml gereconstitueerde oplossing dient opgezogen te worden, volgens de totale voorgeschreven dosis en overgebracht te worden naar een lege 250 ml PVC infusiezak. Onderzoeken met niet-PVC zakken zijn niet uitgevoerd. De pompslangen dienen verbonden te worden met de zak, de slangen gespoeld en dan afgedekt. Temodal 2,5 mg/ml dient **uitsluitend** intraveneus gedurende 90 minuten te worden toegediend.

Temodal 2,5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie kan in dezelfde intraveneuze lijn met 0,9 % natriumchloride-oplossing worden toegediend. In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gelijktijdig door dezelfde intraveneuze lijn te worden geïnfundeed.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.