

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Temomedac 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

Temomedac 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

Temomedac 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

Temomedac 140 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

Temomedac 180 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

Temomedac 250 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Temomedac 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 87 mg lactose-anhydraat.

Temomedac 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 72 mg lactose-anhydraat en zonnegeel FCF (E 110).

Temomedac 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 84 mg lactose-anhydraat.

Temomedac 140 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 117 mg lactose-anhydraat.

Temomedac 180 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 150 mg lactose-anhydraat.

Temomedac 250 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 209 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Temomedac 5 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 16 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in groene inkt op de cap en met de inscriptie 'T 5 mg' in groene inkt op de body.

Temomedac 20 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 18 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in oranje inkt op de cap en met de inscriptie 'T 20 mg' in oranje inkt op de body.

Temomedac 100 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 20 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in roze inkt op de cap en met de inscriptie 'T 100 mg' in roze inkt op de body.

Temomedac 140 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 22 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in blauwe inkt op de cap en met de inscriptie 'T 140 mg' in blauwe inkt op de body.

Temomedac 180 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 22 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in rode inkt op de cap en met de inscriptie 'T 180 mg' in rode inkt op de body.

Temomedac 250 mg harde capsules

De harde capsules (lengte ongeveer 22 mm) hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in zwarte inkt op de cap en met de inscriptie 'T 250 mg' in zwarte inkt op de body.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temomedac 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

Temomedac 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

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

Combinatiebehandelingsfase

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

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

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend tot 6 cycli monotherapie. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 mg/m² eenmaal daags gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling. Bij de start van Cyclus 2, wordt de dosis verhoogd tot 200 mg/m² als de CTC niet-hematologische toxiciteit voor Cyclus 1 Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, misselijkheid en braken), als de absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ is en de trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$ is. Indien de dosis niet verhoogd werd bij Cyclus 2, mag geen dosisescalatie worden toegepast in de volgende cycli. Na dosisescalatie blijft de dosis 200 mg/m² per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve wanneer toxiciteit optreedt. Dosisreducties en -stopzettingen tijdens de monotherapiefase dienen te worden toegepast volgens Tabellen 2 en 3.

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

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau ^a	Zet TMZ stop
Absolute neutrofielentelling	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	< 50 x 10 ⁹ /l	Zie voetnoot b
CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet als:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken) recidiveert na dosisreductie.

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

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

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

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

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temomedac 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 of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC).

Ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Opportunistische infecties en reactivering van infecties

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

Pneumocystis jiroveci-pneumonie

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

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

HBV

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

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.

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^2 , 150 mg/m^2 en 200 mg/m^2 . De laagste aanbevolen dosis bedraagt 100 mg/m^2 .

Pediatrische patiënten

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

Oudere patiënten (> 70 jaar)

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

Vrouwelijke patiënten

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

Mannelijke patiënten

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

Hulpstoffen

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

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

Aanvullende gegevens voor Temomedac 20 mg harde capsules

De hulpstof zonnegeel FCF (E 110) in het omhulsel van de capsule kan allergische reacties veroorzaken.

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 metabolite 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 Temomedac 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/m² TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temomedac 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 misselijkheid, 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 misselijkheid (43 %) en braken (36 %) meestal Graad 1 of 2 (0-5 episodes van braken in 24 uur) en stopten ofwel vanzelf of konden gemakkelijk onder controle gehouden worden met een standaard anti-emetische behandeling. De incidentie van ernstige misselijkheid en braken bedroeg 4 %.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van TMZ na het in de handel

brengen worden weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen worden geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Oogaandoeningen	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, gezichtsstoornis ^e , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Doofheid ^f , vertigo, tinnitus, oorpijn ^g
Soms:	Gehoorgeschediging, hyperacusis, otitis media
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen [†] , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, misselijkheid, braken
Vaak:	Stomatitis, abdominale pijn ^h , dyspepsie, dysfagie
Soms:	Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening, hemorroïden, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Leverfalen [†] , leverbeschadiging, hepatitis, cholestase, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Rash, alopecia
Vaak:	Erytheem, droge huid, pruritus
Soms:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, erythroderma, huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, urticaria, exantheem, dermatitis, toegenomen transpiratie, afwijkende pigmentatie
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Myopathie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie
Soms:	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorragie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

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

^e Waaronder afgenomen gezichtsvermogen, oogaandoening

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

^g Waaronder oorpain, oorongemak

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

ⁱ Waaronder perifeer oedeem, perifere zwelling

^j Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

^k Waaronder bestralingsletsel, huidletsel ten gevolge van bestraling

[†] Waaronder gevallen met dodelijke afloop

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Laboratoriumresultaten

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

Recidiverend of progressief maligne glioom

Laboratoriumresultaten

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

Geslacht

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Doses van 500, 750, 1.000 en 1.250 mg/m² (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexie, multi-orgaan falen 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 X 03.

Werkingsmechanisme

Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot de actieve verbinding monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC). Er wordt verondersteld dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering op de O⁶-positie van guanine met een bijkomende alkylering die eveneens voorkomt op de N⁷-positie. Er wordt

aangenomen dat de cytotoxische letsels die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methyladduct impliceren.

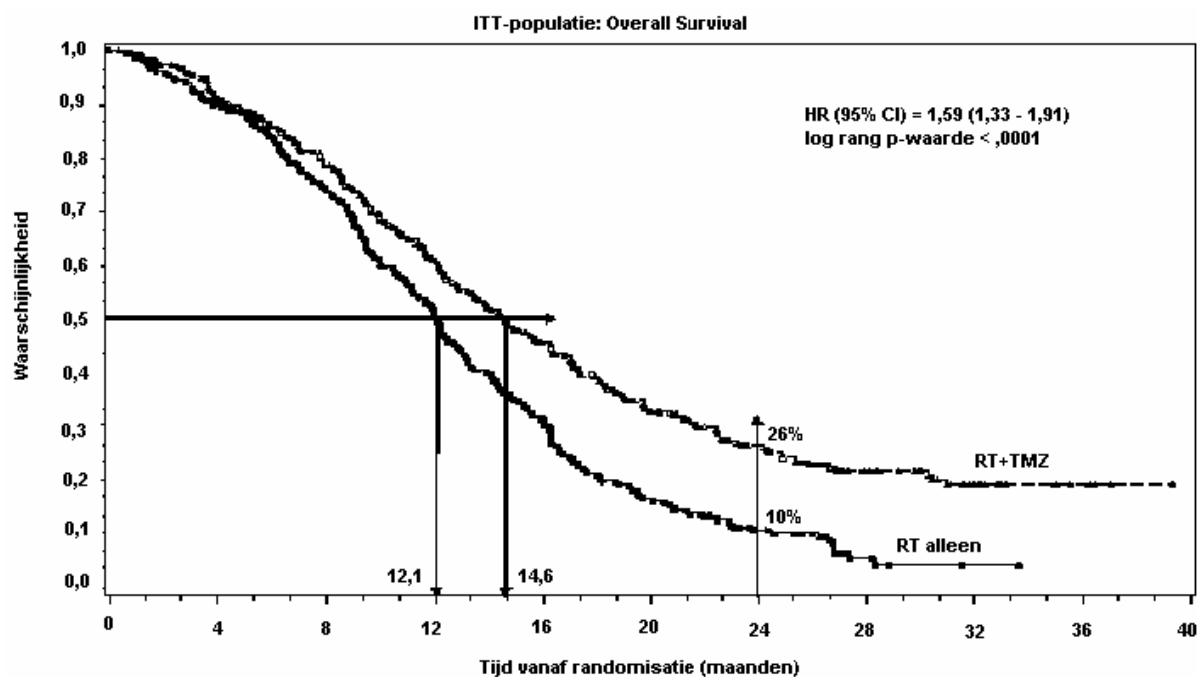
Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

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

TMZ werd toegediend als rescue-therapie 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 (Afbeelding 1).



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

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

Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en

RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met oraal TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressie-vrije 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 progressie-vrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21 % vs. 8 %-chi-kwadraat $p = 0,008$) met een mediane PFS van respectievelijk 2,89 en 1,88 maanden (log rang $p = 0,0063$). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang $p = 0,33$). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ -arm (60 %) dan bij de procarbazinegroep (44 %) (chi-kwadraat $p = 0,019$). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS ≥ 80 .

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multicenter, prospectief fase II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoma bij een eerste terugval, bedroeg de 6 maanden PFS 46 %. De mediane PFS bedroeg 5,4 maanden. De mediaan van de overall survival bedroeg 14,6 maanden. Het responspercentage, gebaseerd op de centrale gerecenseerde evaluatie, bedroeg 35 % (13 CR en 43 PR) voor de Intent to Treat-populatie (ITT) $n = 162$. Bij 43 patiënten werd gerapporteerd dat de ziekte stabiel was. De 6 maanden gebeurtenisvrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenisvrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressie-vrije 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 O⁶- en N⁷-posities van guanine. Met betrekking tot de AUC van TMZ bedraagt de blootstelling aan MTIC en AIC respectievelijk ~ 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 ¹⁴C-gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van ¹⁴C 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 ¹⁴C 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/m² per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken gedurende één cyclus (5 dagen inname, 23 dagen zonder behandeling), 3 en 6 cycli werden uitgevoerd bij ratten en honden. De belangrijkste doelorganen voor de toxiciteit waren het beenmerg, het lymforeticulair systeem, de testes, het maag-darmkanaal, en, bij hogere doses, die letaal waren bij 60 % tot 100 % van de geteste ratten en honden, trad degeneratie van de retina op. De toxiciteit bleek grotendeels reversibel te zijn, behalve bijwerkingen op het mannelijke 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 als klinisch relevant beschouwd.

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, keratoacanthoom van de huid en basaalceladenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van

TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Watervrij lactose
Natriumzetmeelglycolaat type A
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Temomedac 5 mg harde capsules

Schellak
Propyleenglycol
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Indigokarmijn (E 132)

Temomedac 20 mg harde capsules

Schellak
Propyleenglycol
Titaandioxide (E 171)
Zonnegeel FCF (E 110)

Temomedac 100 mg harde capsules

Schellak
Propyleenglycol
Rood ijzeroxide (E 172)
Geel ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

Temomedac 140 mg harde capsules

Schellak
Propyleenglycol
Indigokarmijn (E 132)

Temomedac 180 mg harde capsules

Schellak
Propyleenglycol
Rood ijzeroxide (E 172)

Temomedac 250 mg harde capsules

Schellak

Zwart ijzeroxide (E 172)

Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met witte polypropyleensluiting, die voor kinderen moeilijk te openen is, en voorzien van een polyethyleenafdichting die 5 of 20 capsules bevatten.

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 Temomedac in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen 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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

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

EU/1/09/605/001-012

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2010.

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2014.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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-)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 5 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

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 TEGEN 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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/001
EU/1/09/605/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 20 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zonnegeel FCF (E 110). Zie bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN 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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/003
EU/1/09/605/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 100 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/005
EU/1/09/605/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 140 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/007
EU/1/09/605/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 180 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/009
EU/1/09/605/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temomedac 250 mg harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
20 harde capsules

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

Cytotoxisch.

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.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

EU/1/09/605/011
EU/1/09/605/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temomedac 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

ETIKET FLES

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

Temomedac 5 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

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

Temomedac 20 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

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

Temomedac 100 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

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

Temomedac 140 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

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

Temomedac 180 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

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

Temomedac 250 mg harde capsules
temozolomide
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 harde capsules
20 harde capsules

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Temomedac 5 mg harde capsules
Temomedac 20 mg harde capsules
Temomedac 100 mg harde capsules
Temomedac 140 mg harde capsules
Temomedac 180 mg harde capsules
Temomedac 250 mg harde capsules
temozolomide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 Temomedac en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Temomedac en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

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

Temomedac wordt gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van hersentumor:

- bij volwassenen met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom. Temomedac 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. Temomedac wordt voor deze tumoren gebruikt als ze terugkomen of verergeren na standaardbehandeling.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één 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). Tekenen van allergische reactie omvatten 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 inneemt

- aangezien u nauwgezet gecontroleerd moet worden op de ontwikkeling van een ernstige vorm van pneumonie, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) genoemd als u een patiënt bent die pas gediagnosticeerd is (multiform glioblastoom) kunt u 42 dagen Temomedac krijgen in combinatie met bestraling. In dit geval zal uw arts u ook een geneesmiddel voorschrijven om deze vorm van pneumonie (PCP) te helpen voorkomen.
- als u nu mogelijk een hepatitis B-infectie heeft of dit ooit heeft gehad. Dit is omdat Temomedac 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 dit 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 Temomedac te stoppen.
- Uw bloed zal tijdens de behandeling regelmatig getest worden om de bijwerkingen van Temomedac 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, hetgeen zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Temomedac zijn (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”), 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 Temomedac 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 Temomedac 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 Temomedac hebben gebruikt.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Temomedac nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat u tijdens de zwangerschap niet met Temomedac 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 Temomedac 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 Temomedac.

Vruchtbaarheid bij mannen

Temomedac 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 Temomedac 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).

Temomedac bevat lactose

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

Temomedac bevat natrium

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

Aanvullende gegevens voor Temomedac 20 mg harde capsules

De hulpstof zonnegeel FCF (E 110) in het omhulsel van de capsule kan allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in 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 Temomedac 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 Temomedac 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 Temomedac (monotherapiefase).

Gedurende de combinatiebehandelingsfase, zal uw arts Temomedac opstarten met een dosis van 75 mg/m² (gebruikelijke dosering). U moet deze dosis elke dag innemen gedurende 42 dagen (tot 49 dagen) in combinatie met bestralingstherapie. De dosis Temomedac 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, zullen de dosering en de wijze waarop u Temomedac inneemt anders zijn. Uw arts zal uw precieze dosis bepalen. Er kunnen tot 6 behandelingsperioden (cycli) zijn. Elke duurt 28 dagen. U moet uw nieuwe dosis Temomedac afzonderlijk innemen gedurende de eerste 5 dagen ("dosedagen") van elke cyclus. De eerste dosis zal 150 mg/m² bedragen. Daarna neemt u 23 dagen geen Temomedac in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na Dag 28 begint de volgende cyclus. U neemt Temomedac opnieuw eenmaal per dag gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temomedac. De dosis Temomedac 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 Temomedac innemen

Een behandelingscyclus met Temomedac duurt 28 dagen.

U neemt alleen Temomedac 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 u uw eerste dosis Temomedac 200 mg/m² eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn. Als u eerder met chemotherapie behandeld werd, zal u uw eerste dosis Temomedac 150 mg/m² eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn. Daarna neemt u 23 dagen geen Temomedac in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

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

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

Hoe neemt u Temomedac in?

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

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 sterktes (hoeveelheid werkzame stof, in mg). De kleur en markering van de capsule is verschillend voor elke sterkte (zie onderstaande tabel).

Sterkte	Kleur/inscriptie
Temomedac 5 mg	twee strepen in groene inkt op de cap en de inscriptie “T 5 mg” in groene inkt op de body
Temomedac 20 mg	twee strepen in oranje inkt op de cap en de inscriptie “T 20 mg” in oranje inkt op de body
Temomedac 100 mg	twee strepen in roze inkt op de cap en de inscriptie “T 100 mg” in roze inkt op de body
Temomedac 140 mg	twee strepen in blauwe inkt op de cap en de inscriptie “T 140 mg” in blauwe inkt op de body
Temomedac 180 mg	twee strepen in rode inkt op de cap en de inscriptie “T 180 mg” in rode inkt op de body
Temomedac 250 mg	twee strepen in zwarte inkt op de cap en de inscriptie “T 250 mg” in zwarte inkt op de body

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

De behandeling met Temomedac 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 Temomedac 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 gezichtsverlies, abnormaal zien, dubbel zien, pijnlijke ogen
- doofheid, oorsuizen, oorpijn
- bloedstolsel in de longen of benen, hoge bloeddruk
- longontsteking, kortademigheid, bronchitis, hoest, ontsteking van uw holten (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
- bestralingsschade

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

- hersenvliesontsteking (herpes-meningo-encefalitis) waaronder gevallen met dodelijke afloop
- nieuwe of gereactiveerde cytomegalovirusinfecties
- wondinfecties
- 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
- humeurschommelingen, hallucinaties
- gedeeltelijke verlamming, verandering van de reukzin
- droge ogen
- gehoorstoornis, ontsteking van het middenoor
- hartkloppingen (wanneer u uw hartslag kunt voelen), opvliegers
- opgezwollen maag, moeilijkheden bij het onder controle houden van uw darmbewegingen, aambeien, droge mond
- leverontsteking (hepatitis) en leverbeschadiging (waaronder fataal leverfalen), cholestase, verhoogd bilirubine
- zweertjes 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, urticaria (netelroos), meer zweten, verandering in huidskleur
- moeilijk kunnen plassen
- vaginale bloeding, vaginale irritatie, geen of hevige menstruatieperiodes, pijn op de borst, seksuele impotentie
- rillen, opgezwollen gezicht, verkleuring van de tong, dorst, tandaandoening

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 etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

Vertel het uw apotheker 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?

- Het werkzame stof in dit middel is temozolomide.
Temomedac 5 mg harde capsules: Elke capsule bevat 5 mg temozolomide.
Temomedac 20 mg harde capsules: Elke capsule bevat 20 mg temozolomide.
Temomedac 100 mg harde capsules: Elke capsule bevat 100 mg temozolomide.
Temomedac 140 mg harde capsules: Elke capsule bevat 140 mg temozolomide.
Temomedac 180 mg harde capsules: Elke capsule bevat 180 mg temozolomide.
Temomedac 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 ‘Temomedac bevat lactose’).
omhulsel van de capsule (inclusief de drukinkt):
Temomedac 5 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, propyleenglycol, indigotine (E 132), geel ijzeroxide (E 172).
Temomedac 20 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, propyleenglycol, zonnegeel FCF (E 110).
Temomedac 100 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), rood ijzeroxide (E 172), schellak, propyleenglycol en geel ijzeroxide (E 172).
Temomedac 140 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, propyleenglycol, indigotine (E 132).
Temomedac 180 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, propyleenglycol, rood ijzeroxide (E 172).
Temomedac 250 mg harde capsules: gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, propyleenglycol, zwart ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Temomedac eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Temomedac 5 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in groene inkt op de cap en met de inscriptie “T 5 mg” in groene inkt op de body.

Temomedac 20 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in oranje inkt op de cap en met de inscriptie “T 20 mg” in oranje inkt op de body.

Temomedac 100 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in roze inkt op de cap en met de inscriptie “T 100 mg” in roze inkt op de body.

Temomedac 140 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in blauwe inkt op de cap en met de inscriptie “T 140 mg” in blauwe inkt op de body.

Temomedac 180 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in rode inkt op de cap en met de inscriptie “T 180 mg” in rode inkt op de body.

Temomedac 250 mg harde capsules hebben een ondoorzichtige witte body en cap met twee strepen in zwarte inkt op de cap en met de inscriptie “T 250 mg” in zwarte inkt op de body.

De harde capsules voor oraal gebruik worden afgeleverd in amberkleurige glazen flessen met 5 of 20 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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>.