

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 5 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 168 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een groen kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "5".

Elke capsule is ongeveer 15,8 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosis-niveau ^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, nausea, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, 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 chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags, welke in de tweede cyclus wordt verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten op een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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. Gevallen van fataal respiratoir falen zijn gemeld bij patiënten die TMZ gebruiken, in het bijzonder in combinatie met dexamethason of andere steroïden.

HBV

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ niet wordt gemetaboliseerd door de lever en lage eiwitbinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij zwangere vrouwen. In preklinische onderzoeken met ratten en konijnen die 150 mg/m² TMZ ontvingen, werden teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis ^a , orale candidiasis

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
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
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriele 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
Oogaandoeningen	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, gezichtsstoornis ^c , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Doofheid ^f , vertigo, tinnitus, oorpijn ^g
Soms:	Gehoorschadiging, hyperacusis, otitis media
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpitatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen [†] , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

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

^e Waaronder afgenomen gezichtsvermogen, oogaandoening

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

^g Waaronder oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiele abnormaliteiten, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocyten abnormaliteiten, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 bloedingen verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 101 vrouwelijke en 169 mannelijke patiënten van 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 van 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, 1000, en 1250 mg/m² (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosisgelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs ernstiger 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-organafalen uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, ATC-code: L01AX03.

Werkingsmechanisme

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

aangenomen dat de cytotoxische laesies die nadien ontstaan een afwijkend herstel van het methylladduct impliceren.

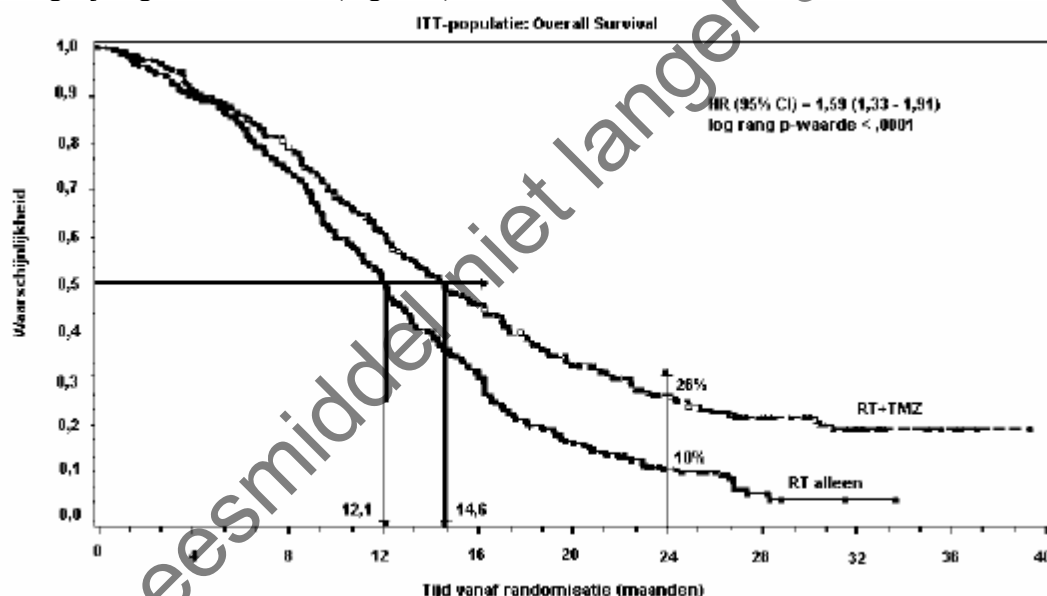
Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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 % CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of een 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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na inname worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale

toediening van ^{14}C -gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van ^{14}C gedurende 7 dagen na de inname 0,8 %, wat wijst op een volledige absorptie.

Distributie

TMZ vertoont een lage eiwitbinding (10 % tot 20 %) en wordt daarom niet verondersteld sterk te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 maagdarmkanaal, 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 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 basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhuysel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.
De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.
De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.
Elke sachet bevat 1 harde capsule.
Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 14,6 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een geel kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "20".

Elke capsule is ongeveer 11,4 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

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

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m^2) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, krijgen oraal 200 mg/m^2 TMZ toegediend, eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m^2 eenmaal daags en wordt in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m^2 eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten op een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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. Derhalve 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ niet wordt gemetaboliseerd door de lever en lage eiwitbinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

Paediatrische 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, werd teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); 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.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

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
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriele neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Geprolongeerde pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, 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:	Gehoorschadiging, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoïd, 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 oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van 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 neutrofiële afwijkingen, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 bloedingen verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 101 vrouwelijke en 169 mannelijke patiënten van 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 van 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.

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/m² (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosiselimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs ernstiger 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 uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, ATC-code: L01AX03.

Werkingsmechanisme

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

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

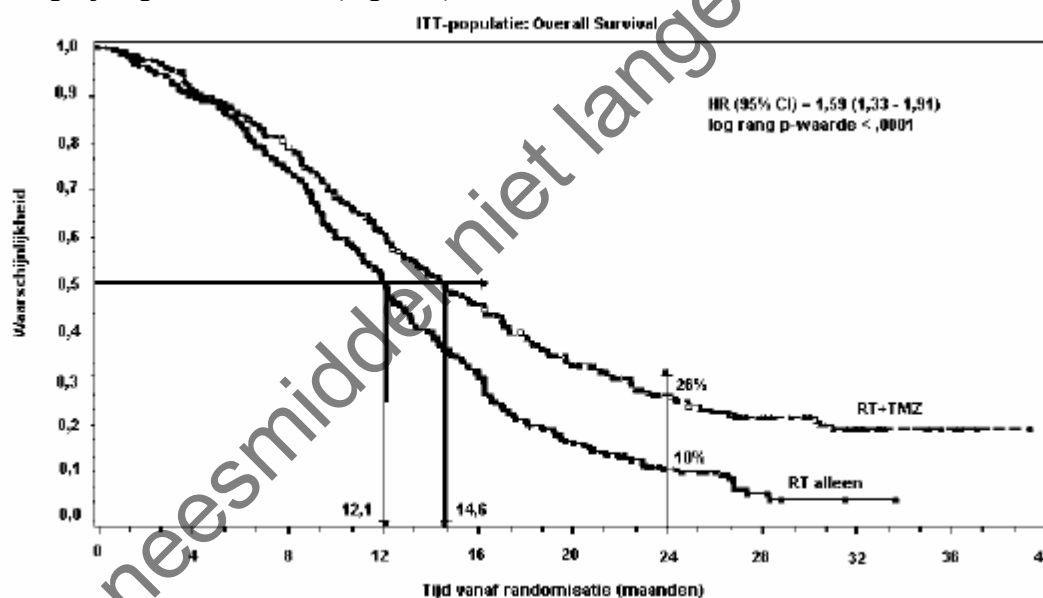
Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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 % CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere

onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije 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 populatie

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of een 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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na inname worden bereikt (gemiddelde tijd tussen 0,5 en 1,5 uur). Na orale

toediening van ^{14}C -gelabeld TMZ bedroeg de gemiddelde fecale excretie van ^{14}C gedurende 7 dagen na de inname 0,8 %, hetgeen wijst op een volledige absorptie.

Distributie

TMZ vertoont een lage eiwitbinding (10 % tot 20 %) en er wordt daarom niet verondersteld sterk te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 lymfocytair systeem, de testes, het maagdarmkanaal, 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 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 basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.
De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.
De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.
Elke sachet bevat 1 harde capsule.
Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 100 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 73 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een roze kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "100".

Elke capsule is ongeveer 15,8 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal zes keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosis-niveau ^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, nausea, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, 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 chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags, welke in de tweede cyclus wordt verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten op een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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. Derhalve 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ niet wordt gemetaboliseerd door de lever en lage eiwitbinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten

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, werd teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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.

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.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

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
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriele neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Geprolongeerde pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, 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:	Gehoorschadiging, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoïd, 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 oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van 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 neutrofiële afwijkingen, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 bloedingen verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 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 van 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.

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^2 (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosisgelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs ernstiger 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 uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, ATC-code: L01AX03.

Werkingsmechanisme

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

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

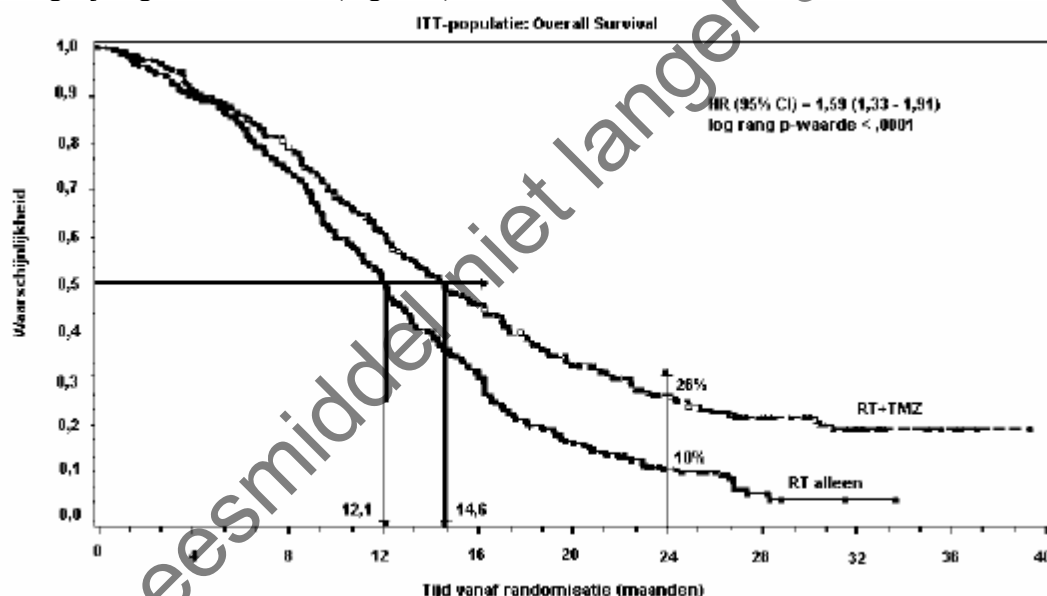
Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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 % CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije 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 populatie

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of een 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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na 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 eiwitbinding (10 % tot 20 %) en wordt daarom niet verondersteld te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 lymforëticulair systeem, de testes, het maagdarmkanaal, 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 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 neoplasma's, inclusief mammacarcinomen, keratoacanthoom van de huid en basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.
De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.
De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.
Elke sachet bevat 1 harde capsule.
Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 140 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 102,2 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een transparant blauw kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "140".

Elke capsule is ongeveer 19,3 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

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

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, krijgen oraal 200 mg/m² TMZ toegediend, eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags, welke in de tweede cyclus wordt verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten de een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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. Derhalve 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ niet wordt gemetaboliseerd door de lever en lage eiwitbinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten

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, werd teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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. Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Infecties, herpes zoster, faryngitis ^a , orale candidiasis

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
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
Neoplasma, 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
Oogaandoeningen	
Vaak:	Hemianopie, wazig zien, gezichtsstoornis ^c , gezichtsvelduitval, diplopie, oogpijn
Soms:	Verminderde gezichtsscherpte, droge ogen

<i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i>	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Doofheid ^f , vertigo, tinnitus, oorpijn ^g
Soms:	Gehoorschadiging, hyperacusis, otitis media
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpitatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hemorragie, longembolie, diepe veneuze trombose, hypertensie
Soms:	Cerebrale hemorragie, overmatig blozen, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Pneumonie, dyspneu, sinusitis, bronchitis, hoest, bovensteluchtweginfectie
Soms:	Respiratoir falen [†] , interstitiële pneumonitis/pneumonitis, longfibrose, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, constipatie, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoïd, 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 oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiele abnormaliteiten, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytenabnormaliteiten, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 bloedingen verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 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 van 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.

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/m^2 (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosiselimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs ernstiger 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 uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, ATC-code: L01AX03.

Werkingsmechanisme

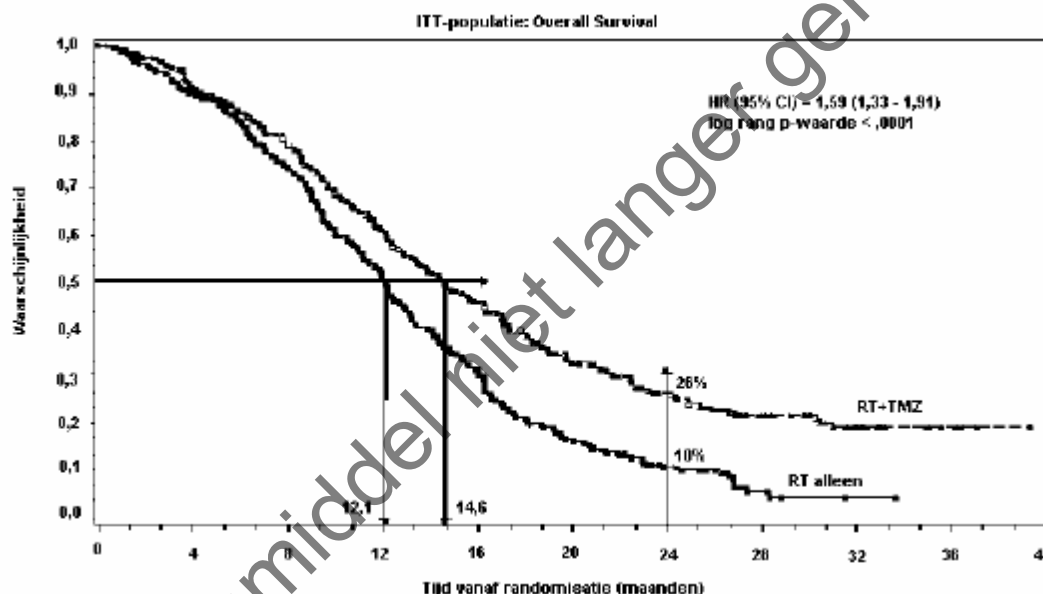
Temozolomide is een triazeen dat bij fysiologische pH een snelle chemische conversie ondergaat tot de actieve verbinding monomethyl-triazenoimidazol-carboxamide (MTIC). Er wordt verondersteld dat de cytotoxiciteit van MTIC in eerste instantie te wijten is aan de alkylering in de O⁶ positie van guanine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

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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% CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29% daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19%, de mediaan van progressievrije overleving

bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of een 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-*l*-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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na 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 eiwitbinding (10 % tot 20 %) en er wordt daarom niet verondersteld sterk te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 maagdarmkanaal, 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 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 basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.
De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.
De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.
Elke sachet bevat 1 harde capsule.
Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in

aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 180 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 131,4 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een kastanjebruin kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "180".

Elke capsule is ongeveer 19,3 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosis-niveau ^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, nausea, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, 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 chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags, welke in de tweede cyclus wordt verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten op een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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. Derhalve 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van TMZ op het metabolisme of de eliminatie van andere geneesmiddelen te bepalen. Aangezien TMZ niet wordt gemetaboliseerd door de lever en lage eiwitbinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten

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, werd teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); 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.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

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
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Soms:	Myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Febriele neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Geprolongeerde pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, 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:	Gehoorschadiging, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoïd, 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 oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiële abnormaliteiten, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytenabnormaliteiten, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 bloedingen verhogen, de aanwezigheid van neutropenie en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 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 van 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.

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^2 (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosissgelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs 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 uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia - Andere alkylerende stoffen, ATC-code: L01AX03.

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

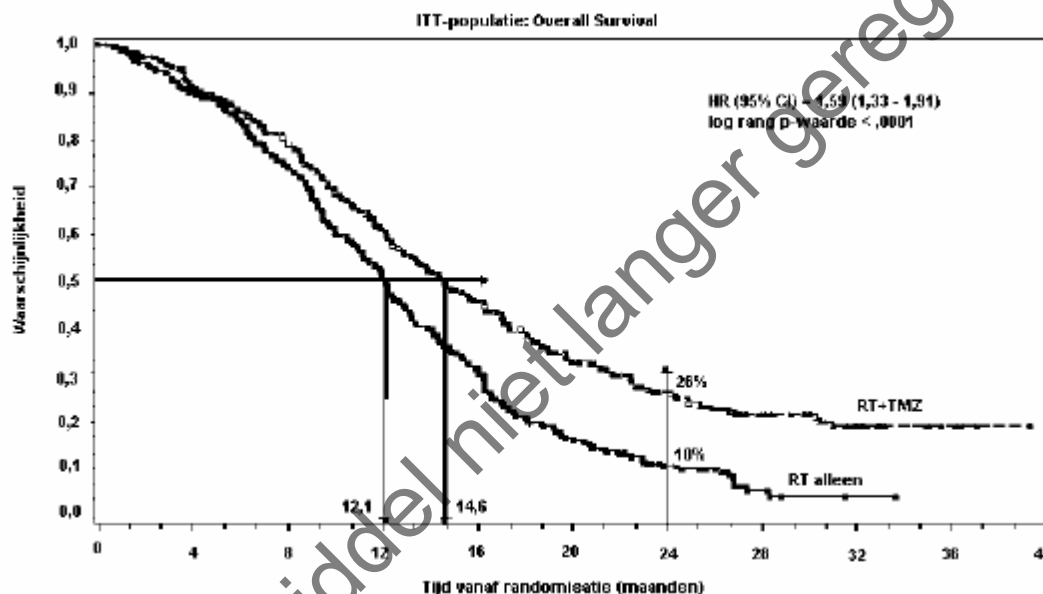
Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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 % CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21 % vs 8 % - chi-kwadraat $p = 0,008$) met een mediane PFS van respectievelijk 2,89 en 1,88 maanden (log rang $p = 0,0063$). De mediaan van overleving bedroeg respectievelijk 7,34 en 5,66 maanden voor TMZ en procarbazine (log rang $p = 0,33$). Na 6 maanden was het aantal overlevende patiënten significant hoger bij de TMZ-arm (60 %) dan bij de procarbazinegroep (44 %) (chi-kwadraat $p = 0,019$). Bij patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie werd een voordeel vastgesteld bij patiënten met een KPS ≥ 80 . De gegevens over de tijd tot verslechtering van de neurologische status zijn gunstiger voor TMZ in vergelijking met procarbazine, evenals de gegevens over de tijd tot verslechtering van de index (daling tot een KPS van < 70 of een daling met minstens 30 punten). De mediane tijden voor progressie bij deze eindpunten varieerden van 0,7 tot 2,1 maanden langer voor TMZ dan voor procarbazine (log rang $p = < 0,01$ tot 0,03).

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of een 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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na 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 eiwitbinding (10 % tot 20 %) en er wordt daarom niet verondersteld sterk te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Analyse van de populatiefarmacokinetiek van TMZ toonde aan dat de plasmaklaring van TMZ onafhankelijk was van de leeftijd, de nierfunctie of het gebruik van tabak. In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek waren de farmacokinetische profielen van het plasma bij patiënten met een milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 testis, het maagdarmkanaal, 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 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 basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen de 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhuysel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.

De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.

De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.

Elke sachet bevat 1 harde capsule.

Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 250 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 182,5 mg lactose-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De harde capsules hebben een witte romp, een wit kapje, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "250".

Elke capsule is ongeveer 21,4 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Temozolomide Sandoz 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

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

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

Dosering

Volwassen patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Temozolomide Sandoz 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 staken 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, nausea 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.

Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ

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

a: Concomitante behandeling met 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, nausea, braken).

Monotherapiefase

Vier weken na beëindiging van de TMZ + RT combinatiebehandelingsfase, wordt TMZ toegediend als monotherapie in cycli tot maximaal 6 keer. De dosis in Cyclus 1 (monotherapie) bedraagt 150 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 mg/m^2 als voor Cyclus 1 de CTC niet-hematologische toxiciteit Graad ≤ 2 is (behalve voor alopecia, nausea 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^2 per dag gedurende de eerste 5 dagen van elke volgende cyclus, behalve indien 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.

Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie

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

<i>Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie</i>		
Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosis-niveau ^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, nausea, braken)	CTC Graad 3	CTC Graad 4 ^b

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet indien:

- dosisniveau -1 (100 mg/m²) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, nausea, 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 chemotherapie ondergingen, krijgen oraal 200 mg/m² TMZ toegediend, eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling (in totaal 28 dagen). Bij patiënten die eerder chemotherapie kregen, bedraagt de initiële dosis 150 mg/m² eenmaal daags, welke in de tweede cyclus verhoogd tot 200 mg/m² eenmaal daags, gedurende 5 dagen indien er geen hematologische toxiciteit is (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 lever- of nierstoornissen

De farmacokinetiek van TMZ is vergelijkbaar tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met een milde tot matige leverstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van TMZ aan patiënten met een ernstige leverstoornis (Child-Pugh klasse C) of met een nierstoornis. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van TMZ is het onwaarschijnlijk dat dosisreducties vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverstoornis of enige mate van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer TMZ toegediend wordt aan deze patiënten.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Temozolomide Sandoz harde capsules moeten op een nuchtere maag toegediend worden.

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Tijdens de behandeling met TMZ zijn opportunistische infecties (zoals *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en reactivering van infecties zoals (HBV, CMV) waargenomen (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 jirovecii-pneumonie

Patiënten die gelijktijdig TMZ en RT kregen in een pilot-onderzoek met het aanhoudende 42-dagen schema, bleken een hoog risico te lopen om *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) te ontwikkelen. Daarom is profylaxe tegen PCP is bijgevolg vereist voor alle patiënten die gelijktijdig TMZ en RT toegediend krijgen in het 42-dagen behandelingschema (met een maximum van 49 dagen), ongeacht de lymfocytentelling. Als lymfopenie optreedt, dient de profylaxe te worden voortgezet tot de lymfopenie hersteld is tot graad ≤ 1 .

PCP kan vaker voorkomen indien 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

Er werd melding gemaakt van hepatitis als gevolg van de reactivering van het hepatitis-B-virus (HBV), met in sommige gevallen de dood tot gevolg. Bij patiënten met een positieve hepatitis-B-serologie (waaronder patiënten met actieve ziekte) dienen experts in leverziekte te worden geraadpleegd voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Tijdens de behandelingen dienen patiënten te worden opgevolgd en de passende behandeling te krijgen.

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 tevens zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anti-emetische therapie

Nausea en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan vóór 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 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 $> 100 \times 10^9/l$. Indien de ANC gedurende een cyclus daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ of de bloedplaatjestelling $< 50 \times 10^9/l$ is, moet bij de volgende cyclus de dosis 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. Derhalve 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 geen kind te verwekken totminstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Analyse van populatie-farmacokinetiek in fase-II-onderzoeken wees uit dat de gelijktijdige toediening van dexamethason, prochloorperazine, fenytoïne, carbamazepine, ondansetron, H_2 -receptor-antagonisten of fenobarbital de klaring van TMZ niet beïnvloedde. Gelijktijdige toediening met valproïnezuur werd geassocieerd met een kleine maar statistisch significante vermindering van de klaring van TMZ.

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

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

Pediatrische patiënten

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, werd teratogeniteit en/of foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Temozolomide Sandoz dient niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen. Indien het gebruik tijdens de zwangerschap overwogen moet worden, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of TMZ uitgescheiden wordt in de moedermelk; daarom moet u stoppen met borstvoeding wanneer u met TMZ wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 ontraden een 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.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); 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.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

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:	Febriele neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anemie
Soms:	Geprolongeerde pancytopenie, aplastische anemie [†] , pancytopenie, petechiae
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak:	Allergische reactie
Soms:	Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Cushingoïd ^c
Soms:	Diabetes insipidus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase
Psychische stoornissen	
Vaak:	Agitatie, amnesie, depressie, angst, verwarring, insomnia
Soms:	Gedragsproblemen, emotionele labiliteit, hallucinatie, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Convulsies, hemiparese, afasie/dysfasie, hoofdpijn
Vaak:	Ataxie, evenwichtsstoornis, verstoorde cognitie, verminderde concentratie, verminderd bewustzijn, duizeligheid, hypo-esthesie, 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:	Gehoorschadiging, 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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vaginale hemorragie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn, impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, pijn, oedeem, perifeer oedeem ⁱ
Soms:	Toestand verergerd, rigors, gezichtsoedeem, tongverkleuring, dorst, tandaandoening
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen ^j , gewichtsafname, gewichtstoename
Soms:	Verhoogde gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak:	Bestralingsletsel ^k

^a Waaronder faryngitis, nasofaryngeale faryngitis, streptokokkenfaryngitis

^b Waaronder gastro-enteritis, virale gastro-enteritis

^c Waaronder cushingoid, syndroom van Cushing

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

^e Waaronder afgenomen gezichtsvermogen, oogaandoening

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

^g Waaronder oorpijn, oorongemak

^h Waaronder abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, 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 dosislimiterende toxische eigenschap van de meeste cytotoxische stoffen, waaronder TMZ, werd waargenomen. Wanneer laboratoriumabnormaliteiten en bijwerkingen werden samengenomen voor de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen, werden Graad 3 of Graad 4 neutrofiele abnormaliteiten, waaronder neutropenie, waargenomen bij 8 % van de patiënten. Graad 3 of Graad 4 trombocytenabnormaliteiten, 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 onderbreking van TMZ bij respectievelijk 8 % en 4 % van de patiënten. Myelosuppressie was voorspelbaar (meestal binnen de eerste cycli, met een nadir tussen Dag 21 en 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 en leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

Geslacht

In een farmacokinetische populatie-analyse van klinische studies waren er 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 van 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.

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^2 (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosisgelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar is logischerwijs ernstiger 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 uiteindelijk leidend tot de dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen achtereen 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.

Werkmechanisme

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

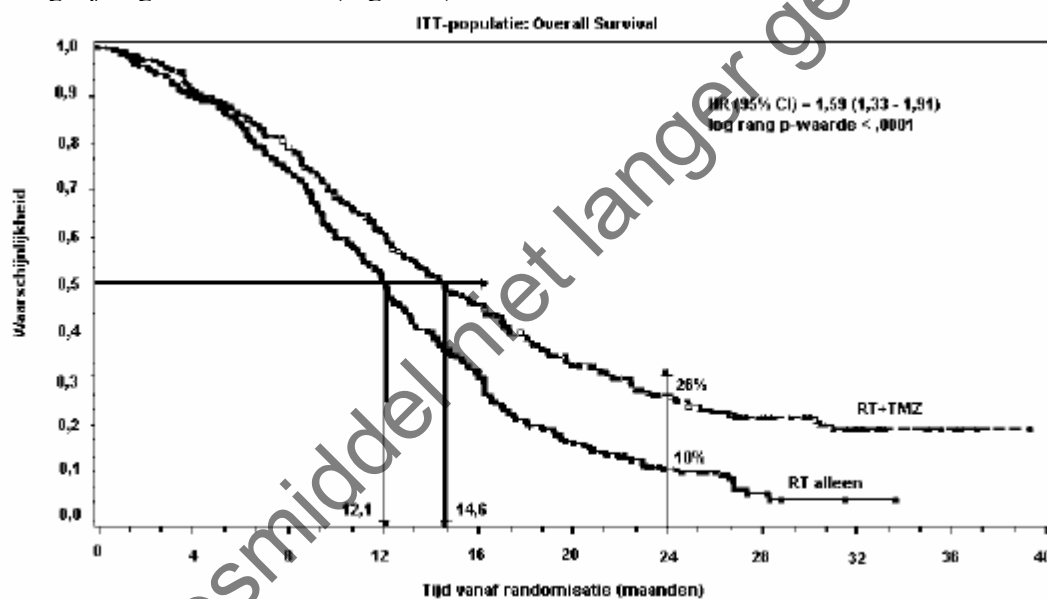
Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 gedurende 6 cycli, te beginnen vanaf 4 weken na de stopzetting van RT. Patiënten in de controlearm kregen alleen RT. *Pneumocystis jirovecii*-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 % CI 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 vergelijkbaar 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 orale TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd 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 voornaamste eindpunt. In het niet-

vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressievrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

Recidiverend anaplastisch astrocytoma

In een multi-center 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 gebeurtenis-vrije overleving voor de ITT-populatie bedroeg 44 % met een mediane gebeurtenis-vrije overleving van 4,6 maanden, wat vergelijkbaar was met de resultaten van progressievrije overleving. Bij de populatie met een geschikte histologie waren de resultaten van de werkzaamheid vergelijkbaar. Het bereiken van een radiologische objectieve respons of het behouden van progressievrije status werd zeer sterk geassocieerd met de gehandhaafde of verbeterde kwaliteit van leven.

Pediatrische patiënten

Orale TMZ is onderzocht bij pediatrische patiënten (leeftijd 3-18 jaar) met een recidiverend hersenstam glioom of recidiverend hoge graad 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 $\sim 2,4$ % en 23 % respectievelijk. *In vivo* was de $t_{1/2}$ van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

Absorptie

Na orale toediening aan volwassen patiënten wordt TMZ snel geabsorbeerd met piekconcentraties die reeds 20 minuten na 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 eiwitbinding (10 % tot 20 %) en er wordt daarom niet verondersteld sterk te reageren met eiwitgebonden agentia.

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

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in het plasma is ongeveer 1,8 uur. De voornaamste eliminatieweg van ^{14}C is renaal. Na orale toediening werd gedurende 24 uur ongeveer 5 % tot 10 % van de dosis ongewijzigd teruggevonden in de urine 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.

Bijzondere patiëntenpopulaties

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 milde tot matige leverstoornis vergelijkbaar met de profielen van patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal getolereerde dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 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 maagdarmkanaal, 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 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 basale-celadenoom werden waargenomen in de onderzoeken met ratten gedurende 6 cycli, terwijl er geen tumoren of pre-neoplastische wijzigingen vastgesteld werden bij onderzoeken met honden. Ratten lijken bijzonder gevoelig te zijn voor de oncogene effecten van TMZ; de eerste tumoren verschenen binnen 3 maanden na het starten van de toediening. Deze incubatietijd is zeer kort, zelfs voor een alkylerende stof.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactose anhydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Wijnsteenzuur
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Water

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles

Type III amberkleurige glazen fles met polypropyleen kinderveilige sluiting die 5 of 20 harde capsules bevat.
De flessen bevatten een zakje met droogmiddel.
De verpakking bevat één fles.

Sachet

Polyester/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE) sachet.
Elke sachet bevat 1 harde capsule.
Verpakking met 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 Temozolomide Sandoz in

aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk en grondig met zeep en water te worden gewassen.

Patiënten dient te worden geadviseerd om de capsules buiten het bereik en het zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Onbedoelde ingestie kan voor kinderen dodelijk zijn.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 19 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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 AANZIEV VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

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

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 eventueel 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.

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.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 5 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de 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**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 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de 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 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 100 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de 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**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 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD FLES IN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temozolomide Sandoz 140 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN
--

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de 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 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 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de 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**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 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 250 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de 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**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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
Bewaar in de originele verpakking.
Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 EN FABRIKANT

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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 FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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 FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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 FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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 FLESJE

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

Temozolomide Sandoz 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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules
temozolomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**AMPULLEN IN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide Sandoz 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 de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 x 1 harde capsule in sachet
20 x 1 harde capsule in sachet

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 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 5 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 capsule

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 20 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 capsule

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 100 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 capsule

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 140 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 harde capsule

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 180 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 harde capsule

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL

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

Temozolomide Sandoz 250 mg capsules
temozolomide

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 harde capsule

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Temozolomide Sandoz 5 mg harde capsules

Temozolomide Sandoz 20 mg harde capsules

Temozolomide Sandoz 100 mg harde capsules

Temozolomide Sandoz 140 mg harde capsules

Temozolomide Sandoz 180 mg harde capsules

Temozolomide Sandoz 250 mg harde capsules

temozolomide

Lees de hele bijsluiter door 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 Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

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

Temozolomide Sandoz wordt gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van hersentumoren.

- bij volwassenen met pas gediagnosticeerd multiform glioblastoom. Temozolomide Sandoz wordt eerst gebruikt in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase) en daarna afzonderlijk (monotherapiefase).
- bij kinderen vanaf drie jaar en volwassenen met maligne glioom, zoals multiform glioblastoom en anaplastisch astrocytoma. Temozolomide Sandoz 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 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 omvatten een jeukerig gevoel, benauwdheid of een fluitende ademhaling, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel.
- Als sommige types bloedcellen ernstig in aantal verminderd zijn (myelosuppressie), zoals een lage bloedtelling van uw witte bloedcellen en bloedplaatjes. Deze bloedcellen zijn belangrijk om infecties te bestrijden 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 verpleegkundig voordat u dit middel inneemt.

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

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Temozolomide Sandoz 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, 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 Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz en ook minstens 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

U moet stoppen met het geven van borstvoeding gedurende de periode dat u behandeld wordt met Temozolomide Sandoz.

Mannelijke vruchtbaarheid

Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz kan u zich moe of slaperig voelen. Rijd in dat geval niet en bedien geen gereedschappen of machines en fiets niet totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft (zie rubriek 4).

Temozolomide Sandoz bevat lactose en natrium

Temozolomide Sandoz bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

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

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 exacte dosis Temozolomide Sandoz bepalen. Dit is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak (lengte en gewicht), het feit of u een terugkerende tumor heeft en het feit of u in het verleden al een chemotherapiebehandeling heeft gekregen.

U kan andere medicatie (anti-emetica) krijgen die u voor en/of na inname van Temozolomide Sandoz moet innemen om misselijkheid en braken te vermijden of onder controle te houden.

Patiënten met een pas gediagnosticeerde 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 Temozolomide Sandoz (monotherapiefase)

Gedurende de combinatiebehandelingsfase zal uw arts Temozolomide Sandoz opstarten met een dosis van 75 mg/m^2 (gebruikelijke dosering).

U moet deze dosis elke dag innemen gedurende 42 dagen (tot 49 dagen) in combinatie met bestralingstherapie.

De dosis Temozolomide Sandoz kan uitgesteld of stopgezet worden afhankelijk van uw bloedtellingen en hoe goed 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 Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz afzonderlijk innemen gedurende de eerste 5 dagen ('doseerdagen') van elke cyclus. De eerste dosis zal 150 mg/m^2 bedragen. Daarna neemt u 23 dagen geen Temozolomide Sandoz in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

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

Een behandelingscyclus met Temozolomide Sandoz duurt 28 dagen.

U neemt alleen Temozolomide Sandoz 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 Temozolomide Sandoz 200 mg/m^2 eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn. Als u eerder met chemotherapie behandeld werd, zal uw eerste dosis Temozolomide Sandoz 150 mg/m^2 eenmaal per dag gedurende de eerste 5 dagen zijn.

Daarna neemt u 23 dagen geen Temozolomide Sandoz in. Hierdoor komt u tot een behandelingscyclus van 28 dagen.

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

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

Hoe neemt u Temozolomide Sandoz in

Neem de voorgeschreven dosis Temozolomide Sandoz 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. Open, plet of kauw de capsules niet. 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 van het capsulekapje is verschillend voor elke sterkte (zie onderstaande tabel).

Sterkte		Kleur van het capsulekapje
Temozolomide Sandoz	5 mg harde capsules	groen
Temozolomide Sandoz	20 mg harde capsules	geel
Temozolomide Sandoz	100 mg harde capsules	roze
Temozolomide Sandoz	140 mg harde capsules	blauw
Temozolomide Sandoz	180 mg harde capsules	kastanjebruin
Temozolomide Sandoz	250 mg harde capsules	wit

U moet het volgende goed begrijpen en te 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 Temozolomide Sandoz altijd precies zoals uw arts u gezegd heeft. Het is erg belangrijk uw arts of apotheker te raadplegen als u niet zeker bent. 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 Temozolomide Sandoz 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 geneesmiddelen 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 de volgende symptomen:

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

De behandeling met Temozolomide Sandoz kan een vermindering van bepaalde bloedcellen tot gevolg hebben. Dit kan ertoe leiden dat u meer blauwe plekken of bloedingen heeft, anemie (een tekort aan rode bloedcellen), koorts en een verminderde weerstand tegen infecties. 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 Temozolomide Sandoz verminderd worden of de behandeling stopgezet.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn, worden hieronder vermeld:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- gebrek aan eetlust, spraakproblemen, hoofdpijn
- braken, misselijkheid, diarree, verstopping
- huiduitslag, haarverlies
- vermoeidheid

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties, infecties van de mond, wondinfectie
- vermindering van het aantal bloedcellen (neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie)
- 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, droge of 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 (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- hersenvliesontsteking (herpes-meningo-encefalitis) waaronder gevallen met dodelijke afloop
- 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
- humeurschommelingen, hallucinaties
- gedeeltelijke verlamming, verandering van de reukzin
- 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?

Dit medicijn 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 na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Fles

Bewaren beneden 25°C

Bewaar in de originele verpakking.

Houd de flessen goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachet

Bewaren beneden 25 °C.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Licht uw apotheker in als u een verandering van 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.

Temozolomide Sandoz 5 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 5 mg temozolomide.

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 20 mg temozolomide.

Temozolomide Sandoz 100 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 100 mg temozolomide.

Temozolomide Sandoz 140 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 140 mg temozolomide.

Temozolomide Sandoz 180 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 180 mg temozolomide.

Temozolomide Sandoz 250 mg, harde capsules

Elke capsule bevat 250 mg temozolomide.

- De andere stoffen van de capsule zijn:

Temozolomide Sandoz 5 mg, harde capsules

- *capsule inhoud:* watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- *omhulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), indigotine (E132), water.
- *drukinkt:* schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules

- *capsule inhoud:* watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- *omhulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), water.
- *drukinkt:* schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Temozolomide Sandoz 100 mg, harde capsules

- *capsule inhoud:* watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- *omhulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), water.
- *drukinkt:* schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Temozolomide Sandoz 140 mg, harde capsules

- *capsule inhoud:* watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- *omhulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), indigokarmijn (E132), water.
- *drukinkt:* schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Temozolomide Sandoz 180 mg, harde capsules

- *capsule inhoud:* watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- *omhulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), water.
- *drukinkt:* schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Temozolomide Sandoz 250 mg, harde capsules

- capsule inhoud: watervrij lactose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat type A, wijnsteenzuur, stearinezuur.
- omhulsel van de capsule: gelatine, titaandioxide (E171), water.
- drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Hoe ziet Temozolomide Sandoz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Fles

De harde capsules worden afgeleverd in amberkleurige glazen (type 3 glas) flessen met polypropyleen kinderveilige sluiting. Elke fles bevat 5 of 20 capsules. De flessen bevatten ook een droogmiddel in een sachet. Houd het droogmiddelsachet in de fles. Het droogmiddel niet innemen.

Sachet

Iedere harde capsule (capsule) is apart verpakt in een sachet. De doos bevat 5 of 20 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Temozolomide Sandoz 5 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een **groen kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "5".
Elke capsule is ongeveer 15,8 mm lang.

Temozolomide Sandoz 20 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een **geel kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "20".
Elke capsule is ongeveer 11,4 mm lang.

Temozolomide Sandoz 100 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een **roze kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "100".
Elke capsule is ongeveer 15,8 mm lang.

Temozolomide Sandoz 140 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een transparant **blauw kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "140".
Elke capsule is ongeveer 19,3 mm lang.

Temozolomide Sandoz 180 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een **kastanjebruin kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "180".
Elke capsule is ongeveer 19,3 mm lang.

Temozolomide Sandoz 250 mg, harde capsules

De harde capsules hebben een witte romp, een **wit kapje**, en zijn bedrukt met zwarte inkt. Het kapje is bedrukt met "TMZ". De romp is bedrukt met "250".
Elke capsule is ongeveer 21,4 mm lang.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Fabrikant

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Duitsland

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

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 en fabrikant:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S

Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 2999
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>

Andere informatiebronnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd