

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 30,97 mg lactose.

### 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 18,16 mg lactose.

### 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 90,801 mg lactose.

### 140 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 127,121 mg lactose.

### 180 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 163,441 mg lactose.

### 250 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 227,001 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

### 5 mg harde capsule (capsule).

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met groene inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '890'. De body is bedrukt met de inscriptie '5 mg' en 2 strepen.

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

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met gele inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '891'. De body is bedrukt met de inscriptie '20 mg' en 2 strepen.

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

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met roze inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '892'. De body is bedrukt met de inscriptie '100 mg' en 2 strepen.

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

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met blauwe inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '929'. De body is bedrukt met de inscriptie '140 mg' en 2 strepen.

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

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met rode inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '930'. De body is bedrukt met de inscriptie '180 mg' en 2 strepen.

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

Harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met zwarte inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '893'. De body is bedrukt met de inscriptie '250 mg' en 2 strepen.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Temozolomide SUN is geïndiceerd voor gebruik bij:

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

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

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

##### *Combinatiebehandelingsfase*

TMZ wordt oraal toegediend met een dagelijkse dosis van 75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 42 dagen in combinatie met focale radiotherapie (60 Gy toegediend in 30 fracties). Dosisreducties zijn niet

aanbevolen, maar uitstel of stopzetting van de toediening van TMZ dient wekelijks bepaald te worden op basis van hematologische en niet-hematologische toxiciteitscriteria.

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

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

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

| <i>Tabel 1. Onderbreking of stopzetting van de toediening van TMZ tijdens radiotherapie in combinatie met TMZ</i> |                                     |                       |
|---|-------------------------------------|-----------------------|
| Toxiciteit  | TMZ onderbreking <sup>a</sup>       | TMZ stopzetting       |
| Absolute neutrofielentelling  | $\geq 0,5$ en $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Trombocytentelling  | $\geq 10$ en $< 100 \times 10^9/l$  | $< 10 \times 10^9/l$  |
| CTC niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken)                                 | CTC Graad 2                         | CTC Graad 3 of 4      |

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

### *Monotherapiefase*

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

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

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

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

a: TMZ dosisniveaus worden weergegeven in Tabel 2.

b: TMZ moet worden stopgezet als:

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

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

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

### *Bijzondere bevolkingsgroepen*

#### *Pediatrie patiënten*

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

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

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

## *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Temozolomide SUN harde capsules moeten in nuchtere toestand toegediend worden.

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC).

Ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

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

#### Opportunistische infecties en reactivering van infecties

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

#### Herpes-meningo-encefalitis

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

#### *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie

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

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

#### HBV

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

patiënten met actieve hepatitis). Gedurende de behandeling moeten patiënten op passende wijze gecontroleerd en begeleid worden.

### Hepatotoxiciteit

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

### Maligniteiten

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

### Anti-emetische therapie

Misselijkheid en braken worden zeer vaak geassocieerd met TMZ.

Een anti-emetische behandeling kan voor of na toediening van TMZ toegediend worden.

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

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

### *Patiënten met recidiverend of progressief maligne glioom*

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

### Laboratoriumparameters

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

### Pediatrische patiënten

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

### Oudere patiënten (> 70 jaar)

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

#### Vrouwelijke patiënten

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

#### Mannelijke patiënten

Mannen die behandeld worden met TMZ dient aangeraden te worden minstens 3 maanden nadat de laatste dosis is ontvangen geen kind te verwekken tot 6 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.

### **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 SUN toegediend worden zonder voedsel.

Een analyse van farmacokinetische parameters van een populatie 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 geen levermetabolisme ondergaat en een lage proteïnebinding vertoont, is het echter onwaarschijnlijk dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt (zie rubriek 5.2).

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.



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

### Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens gebruik van TMZ effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, en tot gedurende minstens 6 maanden nadat de behandeling is beëindigd.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Mannelijke fertiliteit

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Ervaringen uit klinische studies

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

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

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van TMZ na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); 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

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

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide

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

| <i>Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met temozolomide</i> |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Soms:   | Verhoogde gamma-glutamyltransferase |
| <b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>              |                                     |
| Vaak:   | Bestralingsletsel <sup>k</sup>      |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>j</sup> Waaronder verhoogde leverfunctietest, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen

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

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

#### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

##### *Laboratoriumresultaten*

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

#### Recidiverend of progressief maligne glioom

##### *Laboratoriumresultaten*

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

##### *Geslacht*

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

behandelingscyclus.

### *Pediatrische patiënten*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. 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<sup>2</sup> (totale dosis per cyclus gedurende 5 dagen) werden klinisch geëvalueerd bij patiënten. Dosis-gelimiteerde toxiciteit was hematologisch en werd gemeld bij elke dosis, maar er wordt verwacht dat ze ernstiger is bij hogere doses. Een overdosis van 10.000 mg (totale dosis in één cyclus, gedurende 5 dagen) werd genomen door één enkele patiënt en de gerapporteerde bijwerkingen waren pancytopenie, pyrexie, multi-orgaan falen en dood. Er zijn meldingen van patiënten die de aanbevolen dosis langer dan 5 dagen behandeling hebben genomen (tot 64 dagen) bij wie bijwerkingen optraden waaronder beenmergsuppressie, met of zonder infectie, die in sommige gevallen ernstig en aanhoudend was en tot de dood leidde. In geval van een overdosis is een hematologische evaluatie noodzakelijk. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

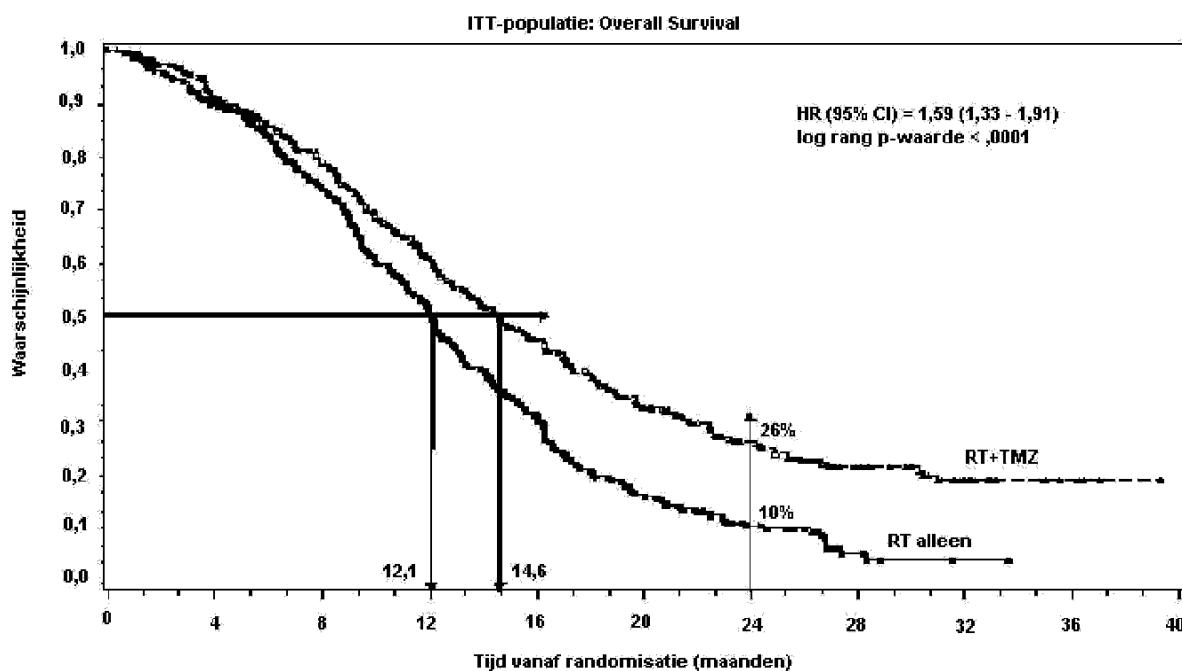
### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

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

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

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

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



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

### Recidiverend of progressief maligne glioom

De gegevens over de klinische werkzaamheid bij patiënten met een multiform glioblastoom (Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), progressief of recidiverend na chirurgische ingreep en RT, waren gebaseerd op twee klinische onderzoeken met oraal TMZ. Het ene onderzoek was een niet-vergelijkend onderzoek met 138 patiënten (29 % daarvan kreeg eerder chemotherapie), en het andere onderzoek was een gerandomiseerd actief-gecontroleerd referentieonderzoek van TMZ vs

procarbazine met in totaal 225 patiënten (67 % daarvan werd eerder behandeld met chemotherapie gebaseerd op nitroso-ureumderivaten). In beide onderzoeken was de progressie-vrije overleving (PFS), gedefinieerd door MRI-scans of neurologische verslechtering, het primaire eindpunt. In het niet-vergelijkende onderzoek was de PFS na 6 maanden 19 %, de mediaan van progressie-vrije overleving bedroeg 2,1 maanden en de mediaan van de overall survival 5,4 maanden. Het objectieve responspercentage (ORR), gebaseerd op MRI-scans, bedroeg 8 %.

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

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

#### Recidiverend anaplastisch astrocytoma

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

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

### Eliminatie

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

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

### Bijzondere bevolkingsgroepen

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

Pediatrie patiënten vertoonden een hogere AUC dan volwassen patiënten; de maximaal verdraagbare dosis (MTD) bedroeg echter 1.000 mg/m<sup>2</sup> per cyclus zowel bij kinderen als volwassenen.

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

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

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

De resultaten van de Ames/salmonella-test en de humane perifere bloedlymfocytentest



(HPBL) voor chromosoomafwijkingen toonden een positieve mutagene respons aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### 5 mg harde capsules

##### Inhoud van de capsule

Lactose

Natriumzetmeelglycolaat type B

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

##### Omhuysel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

##### Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Geel ijzeroxide (E172)

Blaauw nr. 1/Briljantblauw FCF aluminiumpigment (E133)

#### 20 mg harde capsules

##### Inhoud van de capsule

Lactose

Natriumzetmeelglycolaat type B

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

##### Omhuysel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

##### Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Geel ijzeroxide (E172)

#### 100 mg harde capsules

##### Inhoud van de capsule

Lactose

Natriumzetmeelglycolaat type B

Wijnsteenzuur

Stearinezuur

##### Omhuysel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

##### Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)

140 mg harde capsules

Inhoud van de capsule

Lactose  
Natriumzetmeelglycolaat type B  
Wijnsteenzuur  
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Titaandioxide (E171)  
Blauw nr. 1/Brijlantblauw FCF aluminiumpigment (E133)

180 mg harde capsules

Inhoud van de capsule

Lactose  
Natriumzetmeelglycolaat type B  
Wijnsteenzuur  
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Rood ijzeroxide (E172)

250 mg harde capsules

Inhoud van de capsule

Lactose  
Natriumzetmeelglycolaat type B  
Wijnsteenzuur  
Stearinezuur

Omhulsel van de capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Zwart ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen, bestaande uit een OPA ('Oriented Polyamide')/aluminium/PVC (polyvinylchloride) gevormde filmlaag en een verwijderbare aluminium foliedichting verzegeld met verwarmde lak.

Verpakkingsgrootte: blisters worden verpakt in doosjes van 5 of 20 harde capsules.

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 slijmvliesen worden voorkomen. Huid of slijmvlies dat in contact komt met Temozolomide SUN dient onmiddellijk grondig met water en zeep te worden gewassen.

Patiënten moeten het advies krijgen om de capsules buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

### 5 mg harde capsules

EU/1/11/697/013 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/014 (20 capsules in blisterverpakking)

### 20 mg harde capsules

EU/1/11/697/015 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/016 (20 capsules in blisterverpakking)

### 100 mg harde capsules

EU/1/11/697/017 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/018 (20 capsules in blisterverpakking)

140 mg harde capsules

EU/1/11/697/019 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/020 (20 capsules in blisterverpakking)

180 mg harde capsules

EU/1/11/697/021 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/022 (20 capsules in blisterverpakking)

250 mg harde capsules

EU/1/11/697/023 (5 capsules in blisterverpakking)

EU/1/11/697/024 (20 capsules in blisterverpakking)

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2011.

Datum van laatste verlenging: 21 april 2016.

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

Gedetailleerde informatie over dit product 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 VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

**D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

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

## **A. ETIKETERING**



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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 5 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/013 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/014 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 5 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 5 mg harde capsules  
Temozolomide  
Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 20 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/015 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/016 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 20 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN

NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 20 mg harde capsules  
Temozolomide  
Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 100 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/017 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/018 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 100 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN

NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 100 mg harde capsules  
Temozolomide  
Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 140 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/019 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/020 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 140 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN

NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 140 mg harde capsules  
Temozolomide  
Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 180 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/021 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/022 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 180 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN

NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 180 mg harde capsules  
Temozolomide  
Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

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

**DOOSJE (BLISTER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 250 mg, harde capsules  
Temozolomide

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

Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5x1 harde capsule  
20x1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Het per ongeluk binnenkrijgen van dit middel kan dodelijk zijn voor kinderen.

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

Cytotoxisch.

De capsules niet openen, pletten of kauwen; heel doorslikken. Als een capsule is beschadigd, dient contact te worden voorkomen tussen de inhoud van de capsule en 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

EU/1/11/697/023 (5 harde capsules)  
EU/1/11/697/024 (20 harde capsules)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Temozolomide SUN 250 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN

NN

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

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Temozolomide SUN 250 mg harde capsules

Temozolomide

Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUN Pharma logo

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

HIER TREKKEN

## **B. BIJSLUITER**



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

**Temozolomide SUN 5 mg, harde capsules**  
**Temozolomide SUN 20 mg, harde capsules**  
**Temozolomide SUN 100 mg, harde capsules**  
**Temozolomide SUN 140 mg, harde capsules**  
**Temozolomide SUN 180 mg, harde capsules**  
**Temozolomide SUN 250 mg, harde capsules**  
temozolomide

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

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

### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

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

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

Temozolomide SUN wordt gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van hersentumoren:

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

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

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

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een allergische reactie heeft gehad op dacarbazine (een antikankermiddel, soms DTIC genoemd). Tekenen van allergische reactie omvatten een jeukerig gevoel, benauwdheid of een fluitende ademhaling, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel.
- Als sommige typen bloedcellen ernstig in aantal verminderd zijn (myelosuppressie), zoals een lage bloedtelling van uw witte bloedcellen en bloedplaatjes.

Deze bloedcellen zijn belangrijk om infecties tegen te gaan en voor een goede bloedstolling. Uw arts zal uw bloed controleren om er zeker van te zijn dat u genoeg van deze cellen heeft, voordat u begint aan de behandeling.

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

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

- aangezien u nauwgezet gecontroleerd moet worden op het ontstaan van een ernstige vorm van longontsteking, *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PCP) genoemd. Als bij u recentelijk de diagnose multiform glioblastoom is gesteld, krijgt u mogelijk 42 dagen Temozolomide SUN in combinatie met bestraling. In dit geval zal uw arts u ook een geneesmiddel voorschrijven om deze vorm van longontsteking (PCP) te helpen voorkomen.
- als u nu mogelijk een hepatitis B-infectie heeft of dit ooit heeft gehad. Dit is omdat Temozolomide SUN ervoor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Patiënten zullen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen van deze infectie voordat de behandeling wordt begonnen.
- als u voor de start van de behandeling lage bloedtellingen heeft van rode bloedcellen (anemie), witte bloedcellen en bloedplaatjes, of bloedstollingsproblemen heeft, of deze tijdens de behandeling krijgt. Uw bloed zal tijdens de behandeling veelvuldig onderzocht worden om de bijwerkingen van Temozolomide SUN op uw bloedcellen te controleren. Uw arts kan besluiten de dosis te verlagen, uw behandeling te onderbreken, te stoppen of te wijzigen. Mogelijk heeft u andere behandelingen nodig. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling met Temozolomide SUN te stoppen.
- er bestaat een klein risico dat andere veranderingen in uw bloedcellen optreden, waaronder leukemie
- als u last heeft van misselijkheid en/of braken, wat zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Temozolomide SUN zijn (zie rubriek 4), schrijft uw arts u mogelijk een geneesmiddel (een anti-emeticum) voor om het braken te helpen voorkomen.  
Als u vaak braakt vóór of tijdens de behandeling, vraag dan uw arts wanneer u het beste Temozolomide SUN in kunt innemen totdat het braken onder controle is. Als u braakt na het innemen van uw dosis, neem dan geen tweede dosis in op dezelfde dag.
- als u koorts of verschijnselen van een infectie krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts
- als u ouder bent dan 70 jaar, kunt u sneller last hebben van infecties, bloedingen of bloedingen.
- als u lever of nierproblemen heeft, moet uw dosis Temozolomide SUN 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 SUN hebben gebruikt.

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

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

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

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat u tijdens de zwangerschap niet met Temozolomide SUN 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 SUN en ook minstens 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

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

### **Vruchtbaarheid bij mannen**

Temozolomide SUN 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 het gebruik van Temozolomide SUN kunt u zich moe of slaperig voelen. Bestuur in dat geval geen voertuig, bedien geen gereedschappen of machines en fiets niet totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft (zie rubriek 4).

### **Temozolomide SUN bevat lactose**

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

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

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

### Dosering en duur van de behandeling

Uw arts berekent de dosering Temozolomide SUN die u krijgt. Deze is gebaseerd op uw lengte en gewicht, of u een terugkerende tumor heeft en of u in het verleden al eens chemotherapie hebt gehad. Mogelijk krijgt u ook andere geneesmiddelen (anti-emetica) die u voor en/of na inname van Temozolomide SUN moet innemen om misselijkheid en braken te voorkomen of onder controle te houden.

### *Patiënten bij wie recentelijk multiform glioblastoom is vastgesteld*

Als u een recentelijk gediagnosticeerde patiënt bent, zal de behandeling in twee fasen plaatsvinden:

- eerst de behandeling in combinatie met bestraling (combinatiebehandelingsfase),
- gevolgd door behandeling met alleen Temozolomide SUN (monotherapiefase).

Gedurende de combinatiebehandelingsfase, zal uw arts de behandeling met Temozolomide SUN beginnen in een dosering van 75 mg/m<sup>2</sup> (gebruikelijke dosering). U moet deze dosering elke dag innemen gedurende 42 dagen tot 49 dagen in combinatie met bestralingstherapie. Uw gebruik van Temozolomide SUN kan tijdens de combinatiebehandelingsfase worden uitgesteld of stopgezet afhankelijk van uw bloedtellingen en hoe u het geneesmiddel verdraagt.

Zodra de bestralingstherapie is voltooid, wordt de behandeling gedurende 4 weken onderbroken. Dit geeft uw lichaam de kans om te herstellen.

Daarna begint u met de monotherapiefase.

Gedurende de monotherapiefase kunnen de dosering en de wijze waarop u Temozolomide SUN inneemt, verschillen van die tijdens de combinatietherapiefase. Uw arts zal uw precieze dosis berekenen. Er kunnen tot 6 behandelingsperioden (cycli) zijn. Elke cyclus duurt 28 dagen. De eerste dosering is 150 mg/m<sup>2</sup>. U neemt uw nieuwe dosering Temozolomide SUN gedurende de eerste 5 dagen ("toedieningsdagen") van elke cyclus in. Daarna gebruikt u 23 dagen geen Temozolomide SUN. Dit maakt samen een behandelingscyclus van 28 dagen.

Na dag 28 begint de volgende cyclus. U neemt Temozolomide SUN opnieuw eenmaal daags gedurende 5 dagen in, gevolgd door 23 dagen zonder Temozolomide SUN. De dosering Temozolomide SUN wordt mogelijk aangepast, uw gebruik ervan uitgesteld of stopgezet afhankelijk van uw bloedtellingen en hoe u het geneesmiddel verdraagt tijdens elke behandelingscyclus.

Patiënten met een teruggekeerde of verergerde tumor (maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoma) die uitsluitend Temozolomide SUN innemen.

Een behandelingscyclus met Temozolomide SUN duurt 28 dagen.

U neemt Temozolomide SUN (monotherapie) eenmaal daags in gedurende de eerste 5 dagen. Deze dagelijkse dosering is afhankelijk van of u in het verleden wel of niet eerder chemotherapie hebt gehad.

Als u niet eerder chemotherapie hebt gehad, is uw eerste dosering Temozolomide SUN 200 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen. Als u wel eerder chemotherapie hebt gehad, is uw eerste dosering Temozolomide SUN 150 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags gedurende de eerste 5 dagen. Daarna gebruikt u 23 dagen geen Temozolomide SUN. Dit maakt samen een behandelingscyclus van 28 dagen.

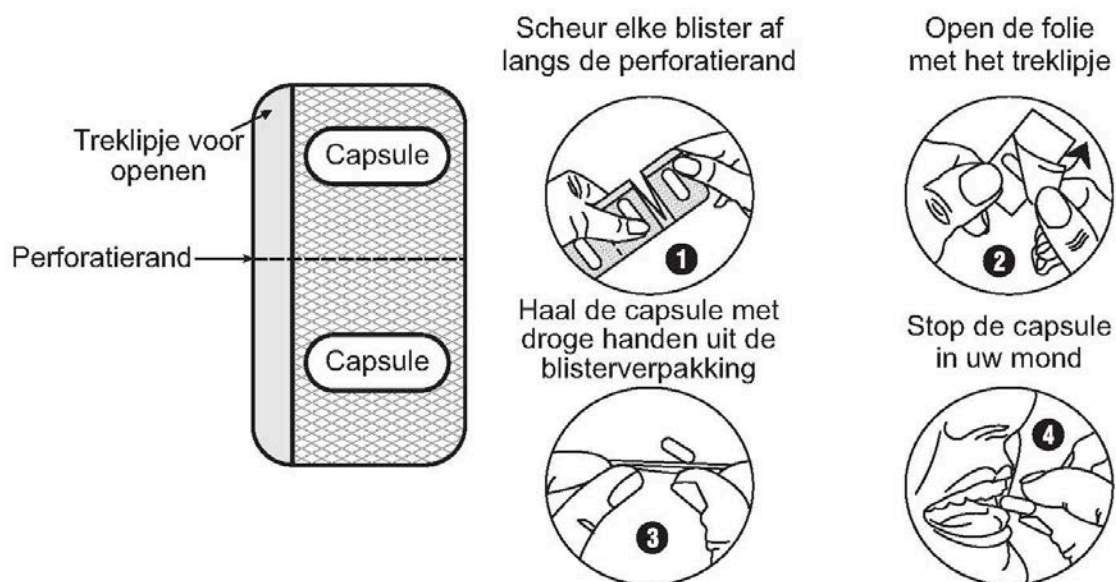
Na dag 28 begint de volgende cyclus. U gebruikt opnieuw Temozolomide SUN eenmaal per dag gedurende 5 dagen, gevolgd door 23 dagen zonder Temozolomide SUN.

Voorafgaand aan elke nieuwe behandelingscyclus wordt uw bloed onderzocht om te zien of de dosering Temozolomide SUN aangepast moet worden. Afhankelijk van de resultaten van uw bloedonderzoek, past uw arts mogelijk uw dosering aan voor de volgende cyclus.

Hoe gebruikt u dit middel?

Neem de voorgeschreven dosering Temozolomide SUN 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) heel door met een glas water. De capsule niet openen, fijnmaken of erop kauwen. Vermijd contact van het poeder met uw huid, ogen of neus als een capsule beschadigd raakt. Als u per ongeluk wat poeder in uw ogen of neus krijgt, spoel het gebied dan met water.



Afhankelijk van de voorgeschreven dosering moet u mogelijk meer dan één capsule tegelijkertijd innemen. Mogelijk hebben deze capsules ook verschillende sterktes. De opdruk op de capsule is verschillend voor elke sterkte (zie onderstaande tabel).

| Sterkte  | Opdruk       |
|--|--------------|
| <b>Temozolomide SUN 5 mg, harde capsules</b>   | 890 & 5 mg   |
| <b>Temozolomide SUN 20 mg, harde capsules</b>  | 891 & 20 mg  |
| <b>Temozolomide SUN 100 mg, harde capsules</b> | 892 & 100 mg |
| <b>Temozolomide SUN 140 mg, harde capsules</b> | 929 & 140 mg |
| <b>Temozolomide SUN 180 mg, harde capsules</b> | 930 & 180 mg |
| <b>Temozolomide SUN 250 mg, harde capsules</b> | 893 & 250 mg |

U moet het volgende goed begrijpen en onthouden:

- het aantal capsules dat u elke toedieningsdag moet innemen. Vraag uw arts of apotheker dit voor u op te schrijven (ook de opdruk)
- welke dagen uw toedieningsdagen zijn.

Controleer steeds aan het begin van een nieuwe cyclus samen met uw arts de dosering, omdat deze kan verschillen van de vorige cyclus.

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

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

Als u per ongeluk meer Temozolomide SUN capsules inneemt dan u was verteld om te doen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

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

Neem de overgeslagen dosering zo snel mogelijk in op dezelfde dag. Als er een hele dag verstreken is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosering in om een vergeten dosering in te halen, tenzij uw arts tegen u zegt om dat wel te doen.

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van één of meer van de volgende verschijnselen:

- een ernstige allergische/overgevoeligheidsreactie (galbulten, piepende ademhaling of andere ademhalingsmoeilijkheden)
- ongecontroleerde bloeding
- stuipen (convulsies)
- koorts
- koude rillingen
- ernstige hoofdpijn die niet over gaat.

De behandeling met Temozolomide SUN kan een daling van het aantal van bepaalde bloedcellen tot gevolg hebben. Dit kan ertoe leiden dat het risico van blauwe plekken of bloedingen, bloedarmoede (een tekort aan rode bloedcellen) en koorts verhoogd is, en dat u een verminderde weerstand heeft tegen infecties. De daling van het aantal bloedcellen is gewoonlijk van korte duur. In sommige gevallen is het aantal bloedcellen langdurig verlaagd, wat kan leiden tot een ernstige vorm van anemie (aplastische anemie). Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op eventuele veranderingen en zal bepalen of een specifieke behandeling nodig is. In sommige gevallen zal uw dosering Temozolomide SUN worden verlaagd of de behandeling worden gestopt.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn, worden hieronder vermeld:

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

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

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

- infecties, infecties in de mond, wondinfecties
- vermindering van het aantal bloedcellen (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie)
- allergische reactie
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- geheugenstoornis, depressie, angst, verwardheid, niet in slaap kunnen vallen of in slaap blijven
- verstoorde coördinatie en balans
- zich moeilijk kunnen concentreren, veranderde geestelijke toestand of alertheid, vergeetachtigheid
- duizeligheid, verstoorde gewaarwordingen, tintelend gevoel, beven, abnormale smaak
- gedeeltelijk gezichtsverlies, abnormaal zien, dubbel zien, 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

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

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een gesloten kast. Als kinderen dit middel per ongeluk binnenkrijgen, kan dat dodelijke gevolgen hebben.

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

Bewaren beneden 25°C.

Vertel het uw apotheker als u opmerkt dat de capsules er anders uitzien.

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 wijze vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Het werkzame stof in dit middel is temozolomide.  
*Temozolomide SUN 5 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 5 mg temozolomide.  
*Temozolomide SUN 20 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 20 mg temozolomide.  
*Temozolomide SUN 100 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 100 mg temozolomide.  
*Temozolomide SUN 140 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 140 mg temozolomide.  
*Temozolomide SUN 180 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 180 mg temozolomide.  
*Temozolomide SUN 250 mg harde capsules:* Elke harde capsule bevat 250 mg temozolomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*inhoud van de capsule:* lactose, natriumzetmeelglycolaat, wijnsteenzuur, stearinezuur (zie rubriek 2 'Temozolomide SUN bevat lactose')  
*capsuleomhulsel zelf:* gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat  
*drukinkt:*  
*Temozolomide SUN 5 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, geel ijzeroxide (E172), blauw nr. 1/Briljantblauw FCF aluminiumpigment (E133).  
*Temozolomide SUN 20 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, geel ijzeroxide (E172).  
*Temozolomide SUN 100 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171).  
*Temozolomide SUN 140 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, titaandioxide (E171), blauw nr. 1/Briljantblauw FCF aluminiumpigment (E133).  
*Temozolomide SUN 180 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, rood ijzeroxide (E172).  
*Temozolomide SUN 250 mg harde capsules:* schellak, propyleenglycol, zwart ijzeroxide (E172).

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

### 5 mg harde capsules

Temozolomide SUN 5 mg harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met groene inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '890'. De body is bedrukt met de inscriptie '5 mg' en 2 strepen.

### 20 mg harde capsules

Temozolomide SUN 20 mg harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met gele inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '891'. De body is bedrukt met de inscriptie '20 mg' en 2 strepen.

### 100 mg harde capsules

Temozolomide SUN 100 mg harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met roze inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '892'. De body is bedrukt met de inscriptie '100 mg' en 2 strepen.

### 140 mg harde capsules

Temozolomide SUN 140 mg harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met blauwe inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '929'. De body is bedrukt met de inscriptie '140 mg' en 2 strepen.

### 180 mg harde capsules

Temozolomide SUN 180 mg harde gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met rode inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '930'. De body is bedrukt met de inscriptie '180 mg' en 2 strepen.

### 250 mg harde capsules

Temozolomide SUN 250 mg gelatinecapsules, met witte ondoorzichtige cap en body, bedrukt met zwarte inkt. De cap is bedrukt met de inscriptie '893'. De body is bedrukt met de inscriptie '250 mg' en 2 strepen.

De harde capsules zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van 5 capsules. De blisterverpakkingen met 20 capsules bevatten 4 blisters van 5 capsules.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/



Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/  
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./τελ./tlf./τηλ./Σίμι/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
tel. +49 214 403 990

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona  
España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
Tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa  
Polska  
Tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, Județul Cluj  
România  
Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
a Sun Pharma Company  
Millington Road 11  
Hyde Park, Hayes 3  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
Tel. +44 (0) 208 848 8688

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

**Andere informatiebronnen**

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