

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg temozolomide.

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

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

elke injectieflacon bevat 2,4 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Temodal is geïndiceerd voor gebruik bij:

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

#### Dosering

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

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

#### *Combinatiebehandelingsfase*

TMZ wordt 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.

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

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.

*Tabel 2. TMZ dosisniveaus voor monotherapie*

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

Tabel 3. TMZ dosisreductie of –stopzetting tijdens monotherapie

Toxiciteit	Verminder TMZ met 1 dosisniveau <sup>a</sup>	Zet TMZ stop
Absolute neutrofielentelling	$< 1,0 \times 10^9/l$	Zie voetnoot b
Trombocytentelling	$< 50 \times 10^9/l$	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 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) nog steeds leidt tot onaanvaardbare toxiciteit
- dezelfde Graad 3 niet-hematologische toxiciteit (behalve voor alopecia, misselijkheid, braken) recidiveert na dosisreductie.

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

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

### Speciale patiëntengroepen

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

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

#### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

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

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

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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.

Gevalen 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.

#### Mannelijke patiënten

Mannen die behandeld worden met TMZ dient aangeraden te worden 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).

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,4 mmol natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

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

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

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

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

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om tijdens gebruik van TMZ effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen.

##### Mannelijke fertiliteit

TMZ kan genotoxische effecten hebben. Daarom dient mannen die ermee behandeld worden, te worden aangeraden 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 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

##### Ervaringen uit klinische studies met harde capsules

Bij patiënten behandeld met TMZ, gebruikt in combinatie met RT of als monotherapie na RT voor onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom of als monotherapie bij patiënten met recidiverend of progressief glioom, waren de zeer vaak gemelde bijwerkingen vergelijkbaar: misselijkheid, braken, constipatie, anorexie, hoofdpijn en vermoeidheid. Convulsies werden zeer vaak gemeld bij patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom die monotherapie krijgen; rash werd zeer vaak gemeld bij patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom die TMZ krijgen gelijktijdig met RT en ook als monotherapie, en vaak bij patiënten met recidiverend glioom. De meeste hematologische bijwerkingen werden, voor beide indicaties (Tabellen 4 en 5) vaak of zeer vaak gemeld; de frequentie van graad 3-4 bij laboratoriumonderzoek is weergegeven na elke tabel.

In de tabellen worden 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer die optreden tijdens de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom tijdens de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen.

<i>Tabel 4. Bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom tijdens de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen.</i>		
Systeem/orgaan klasse	TMZ + gelijktijdig RT n=288*	TMZ monotherapie n=224
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Vaak:	Infectie, <i>herpes simplex</i> , wondinfectie, faryngitis, orale candidiasis	Infectie, orale candidiasis
Soms:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, griepachtige symptomen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Vaak:	Neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie	Febriële neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie
Soms:	Neutropenie met koorts, anemie	Lymfopenie, petechiae
<b>Endocriene aandoeningen</b>		
Soms:	Cushingoïd	Cushingoïd
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Zeer vaak:	Anorexie	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie, gewichtsafname	Gewichtsafname
Soms:	Hypokaliëmie, verhoogde alkalische fosfatase, gewichtstoename	Hyperglykemie, gewichtstoename
<b>Psychische stoornissen</b>		
Vaak:	Angst, emotionele labiliteit, slapeloosheid	Angst, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid
Soms:	Agitatie, apathie, gedragsstoornis, depressie, hallucinatie	Hallucinatie, amnesie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Hoofdpijn	Convulsies, hoofdpijn
Vaak:	Convulsies, verminderd bewustzijn, slaperigheid, afasie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, verwardheid, geheugenstoornis, verminderde concentratie, neuropathie, paresthesie, spraakstoornis, tremor	Hemiparese, afasie, evenwichtsstoornis, slaperigheid, verwardheid, duizeligheid, geheugenstoornis, verminderde concentratie, dysfasie, neurologische aandoening (NOS), neuropathie, perifere neuropathie, paresthesie, spraakstoornis, tremor
Soms:	Status epilepticus, extrapiramidale stoornis, hemiparese, ataxie, verstoorde cognitie, dysfasie, abnormale loop, hyperesthesie, hypo-esthesie, neurologische aandoening (NOS), perifere neuropathie	Hemiplegie, ataxie, afwijkende coördinatie, abnormale loop, hyperesthesie, sensibele stoornis



*Tabel 4. Bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom tijdens de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen.*

Systeem/orgaan klasse	TMZ + gelijktijdig RT n=288*	TMZ monotherapie n=224
<b>Oogaandoeningen</b>		
Vaak:	Wazig zien	Gezichtsvelduitval, wazig zien, diplopie
Soms:	Hemianopie, verminderde gezichtsscherpte, gezichtsstoornis, gezichtsvelduitval, oogpijn	Verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, droge ogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		
Vaak:	Gehoorschadiging	Gehoorschadiging, tinnitus
Soms:	Otitis media, tinnitus, hyperacusis, oorpijn	Doofheid, vertigo, oorpijn
<b>Hartaandoeningen</b>		
Soms:	Palpitatie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Vaak:	Hemorragie, oedeem, beenoedeem	Hemorragie, diepe veneuze trombose, beenoedeem
Soms:	Cerebrale hemorragie, hypertensie	Longembolie, oedeem, perifeer oedeem
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Vaak:	Dyspneu, hoest	Dyspneu, hoest
Soms:	Pneumonie, bovensteluchtweginfectie, neuscongestie	Pneumonie, sinusitis, bovensteluchtweginfectie, bronchitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Constipatie, misselijkheid, braken	Constipatie, misselijkheid, braken
Vaak:	Stomatitis, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, dysfagie	Stomatitis, diarree, dyspepsie, dysfagie, droge mond
Soms:		Abdominale distensie, fecale incontinentie, gastro-intestinale aandoening (NOS), gastro-enteritis, hemorroïden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Vaak:	Dermatitis, droge huid, erytheem, pruritus	Droge huid, pruritus

Tabel 4. Bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling van patiënten met onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom tijdens de combinatie- en monotherapiebehandelingsfasen.

Systeem/orgaan klasse	TMZ + gelijktijdig RT n=288*	TMZ monotherapie n=224
Soms:	Huidexfoliatie, fotosensibiliteitsreactie, afwijkende pigmentatie	Erytheem, afwijkende pigmentatie, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Vaak:	Spierzwakte, artralgie	Spierzwakte, artralgie, skeletspierstelselpijn, myalgie
Soms:	Myopathie, rugpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie	Myopathie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		
Vaak:	Mictiefrequentie, urine-incontinentie	Urine-incontinentie
Soms:		Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
Soms:	Impotentie	Vaginale hemorrhagie, menorrhagie, amenorroe, vaginitis, borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak:	Vermoeidheid	Vermoeidheid
Vaak:	Allergische reactie, koorts, bestralingsletsel, gezichtsoedeem, pijn, smaakvervorming	Allergische reactie, koorts, bestralingsletsel, pijn, smaakvervorming
Soms:	Asthenie, overmatig blozen, opvliegers, toestand verergerd, rigors, tongverkleuring, parosmie, dorst	Asthenie, gezichtsoedeem, pijn, toestand verergerd, rigors, tandaandoening
Onderzoeken		
Vaak:	Verhoogde ALAT	Verhoogde ALAT
Soms:	Verhoogde leverenzymen, verhoogde Gamma-GT, verhoogde ASAT	

\*Een patiënt die enkel was gerandomiseerd naar de RT-arm, kreeg TMZ + RT.

#### 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

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gastro-intestinale stoornissen, met name misselijkheid (43 %) en braken (36 %). Deze bijwerkingen waren meestal van 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 %.

Tabel 5 omvat bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische onderzoeken voor recidiverend of progressief maligne glioom en na het in de handel brengen van Temodal.

<i>Tabel 5. Bijwerkingen bij patiënten met recidiverend of progressief maligne glioom</i>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden:	Opportunistische infecties, waaronder PCP
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Neutropenie of lymfopenie (graad 3-4), trombocytopenie (graad 3-4)
Soms:	Pancytopenie, anemie (graad 3-4), leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Gewichtsafname
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Slaperigheid, duizeligheid, paresthesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Braken, misselijkheid, constipatie
Vaak:	Diarree, abdominale pijn, dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Rash, pruritus, alopecia
Zeer zelden:	Erythema multiforme, erythrodermie, urticaria, exantheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Vaak:	Koorts, asthenie, rigors, malaise, pijn, smaakvervorming
Zeer zelden:	Allergische reacties, waaronder anafylaxie, angio-oedeem

### *Laboratoriumresultaten*

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

waargenomen. De aanwezigheid van trombocytopenie kan het risico op bloeding verhogen, de aanwezigheid van neutropenie of leukopenie kan het risico op infecties verhogen.

### *Geslacht*

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

### Pediatrische patiënten

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

### Ervaringen uit klinische studies met IV

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

### Postmarketingervaring

De volgende additionele ernstige bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens postmarketingblootstelling:

<i>Tabel 6. Samenvatting van postmarketing gemelde bijwerkingen van temozolomide</i>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen*</b>	
Soms:	cytomegalovirusinfectie, reactivering van infectie, zoals cytomegalovirus, hepatitis B-virus <sup>†</sup> , herpes-meningo-encefalitis <sup>†</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	geprolongeerde pancytopenie, aplastische anemie <sup>†</sup>
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	
Zeer zelden:	myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire maligniteiten, waaronder myeloïde leukemie

Tabel 6. Samenvatting van postmarketing gemelde bijwerkingen van temozolomide

<b>Endocriene aandoeningen*</b>	
Soms:	diabetes insipidus
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	interstitiële pneumonie/pneumonitis, longfibrose, respiratoir falen <sup>†</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen *</b>	
Vaak:	verhoogde leverenzymen
Soms:	hyperbilirubinemie, cholestase, hepatitis, leverbeschadiging, leverfalen <sup>†</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom

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

\* Frequenties geschat, gebaseerd op relevante klinische onderzoeken.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

### Werkingsmechanisme

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

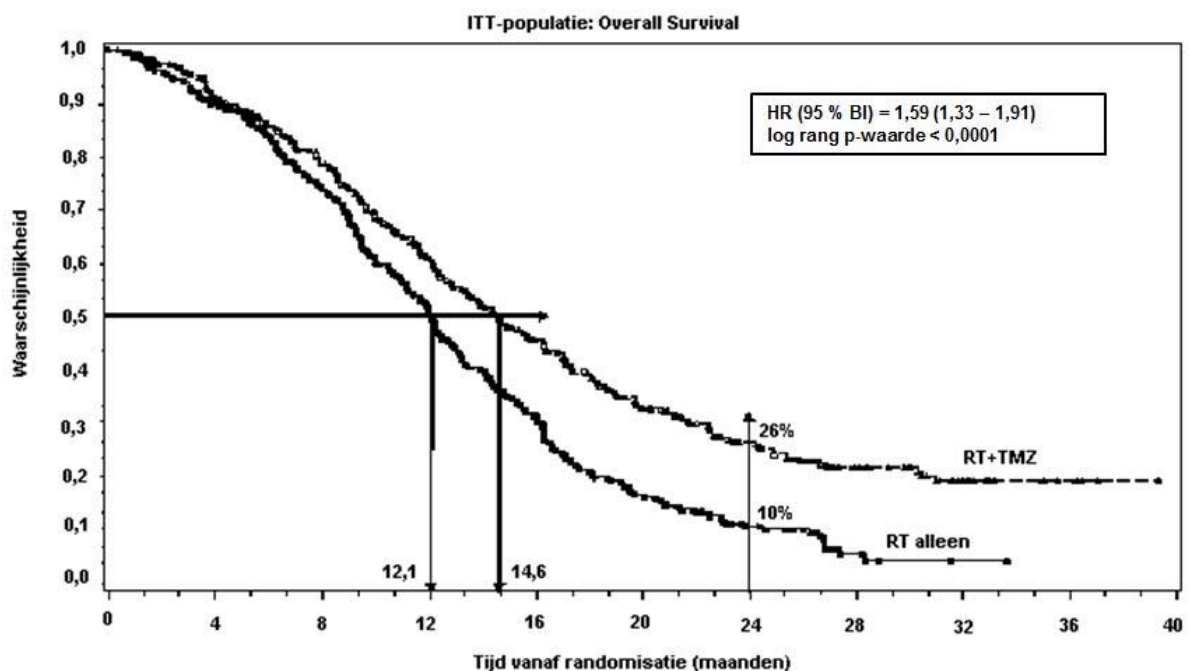
## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Onlangs gediagnosticeerd multiform glioblastoom

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

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

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



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

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

### Recidiverend of progressief maligne glioom

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

In het gerandomiseerde actief-gecontroleerd onderzoek was de PFS na 6 maanden significant beter voor TMZ dan voor procarbazine (respectievelijk 21 % *vs.* 8 % - chi-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 astrocytoom

In een multicenter, prospectief fase II-onderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid van oraal TMZ voor de behandeling van patiënten met anaplastisch astrocytoom 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 astrocytoom, 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<sub>1/2</sub> van MTIC gelijk aan die van TMZ, namelijk 1,8 uur.

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

### Absorptie

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

### Distributie

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

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

### Eliminatie

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

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

### Speciale patiëntengroepen

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

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



### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

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

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 4 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

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

Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen doorgaans niet meer dan



24 uur bij 2 °- 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

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

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/096/023

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

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

Datum van laatste verlenging: 26 januari 2009.

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

9 juni 2017

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