

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 5 mg Hartkapseln
Temodal 20 mg Hartkapseln
Temodal 100 mg Hartkapseln
Temodal 140 mg Hartkapseln
Temodal 180 mg Hartkapseln
Temodal 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 132,8 mg Lactose.

20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 182,2 mg Lactose.

100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 175,7 mg Lactose.

140 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 246 mg Lactose.

180 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 316,3 mg Lactose.

250 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 154,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

5 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak grünes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „5 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

20 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak gelbes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „20 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

100 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak rosa Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „100 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

140 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein blaues Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „140 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

180 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak oranges Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „180 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

250 mg Hartkapsel (Kapsel)

Die Hartkapseln haben ein opak weißes Unter- und Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „250 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Temodal ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie.
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temodal darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temodal wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

Begleittherapie-Phase

TMZ wird täglich oral verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m² für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden. Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild bestimmt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

<i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i>		
Toxizität	TMZ-Unterbrechung ^a	TMZ-Abbruch
Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten	$\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Zahl der Thrombozyten	≥ 10 und $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 oder 4

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$; Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC $\leq$ Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

Monotherapie-Phase

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist 150 mg/m² einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf 200 mg/m² erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1 $\leq$ Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und die Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei 200 mg/m² pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

<i>Tabelle 2. TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i>		
Dosierungsstufe	TMZ-Dosis (mg/m ² /Tag)	Anmerkungen
-1	100	Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität
0	150	Dosierung während Zyklus 1
1	200	Dosierung während der Zyklen 2 - 6, sofern keine Toxizität auftrat

<i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i>		
Toxizität	Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe ^a	Absetzen von TMZ
Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Siehe Fußnote b
Thrombozytenzahl	< 50 x 10 ⁹ /l	Siehe Fußnote b
CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 (100 mg/m²) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von 200 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich oral in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis 150 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19-78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen

ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Temodal Hartkapseln sollten im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Die Kapseln sind mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

Tritt nach der Anwendung der Temodal Dosis Erbrechen auf, sollte an diesem Tag keine zweite Dosis verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (wie z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und Reaktivierung von Infektionen (wie z. B. HBV, CMV) wurden während der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen), unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen, bis sich die Lymphopenie bis zum Grad ≤ 1 bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, engmaschig auf eine Entwicklung von PCP überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

HBV

Eine Hepatitis aufgrund einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) wurde beobachtet, die in einigen Fällen zum Tod führte. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich

solchen mit aktiver Erkrankung) sollten vor Behandlungsbeginn Experten für Lebererkrankungen konsultiert werden. Während der Behandlung sollten die Patienten angemessen überwacht und geführt werden.

Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert. Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie, erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$. Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert $> 1,5 \times 10^9/l$ und der Thrombozytenzahl auf einen Wert $> 100 \times 10^9/l$. Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf $< 1,0 \times 10^9/l$ oder der Thrombozytenzahl auf $< 50 \times 10^9/l$ während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m², 150 mg/m² und 200 mg/m². Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m².

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Die Verabreichung von TMZ mit Nahrung führte zu einer Abnahme der $C_{\max}$ um 33 % und der Fläche unter der Kurve (AUC) um 9 %.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Änderung von $C_{\max}$ klinisch relevant ist, sollte Temodal ohne Nahrung verabreicht werden.

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron, H₂-Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m² TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temodal darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3 - 4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0 - 5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis ^a , orale Candidose
Gelegentlich:	Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis [†] , Herpes-Meningoenzephalitis [†] , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus [†] , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis ^b
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	
Gelegentlich:	Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie
Gelegentlich:	Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie [†] , Panzytopenie, Petechien
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Allergische Reaktion
Gelegentlich:	Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Cushingoid ^c
Gelegentlich:	Diabetes insipidus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie
Gelegentlich:	Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen
Häufig:	Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie ^d , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor
Gelegentlich:	Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination
Augenerkrankungen	
Häufig:	Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen ^e , Gesichtsfeldausfall, Doppeltsehen, Augenschmerzen
Gelegentlich:	Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Taubheit ^f , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen ^g
Gelegentlich:	Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitation
Gefäßerkrankungen	

Häufig:	Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie
Gelegentlich:	Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich:	Respiratorische Insuffizienz [†] , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Stomatitis, Abdominalschmerz ^h , Dyspepsie, Dysphagie
Gelegentlich:	Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Leberversagen [†] , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Ausschlag, Alopezie
Häufig:	Erythem, trockene Haut, Pruritus
Gelegentlich:	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung
Nicht bekannt:	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Häufige Miktion, Harninkontinenz
Gelegentlich:	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme ⁱ
Gelegentlich:	verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen
Untersuchungen	
Häufig:	Anstieg der Leberenzyme ^j , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Gelegentlich:	erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Verletzung durch Bestrahlung ^k

-
- ^a Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
 - ^b Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
 - ^c Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrom
 - ^d Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
 - ^e Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
 - ^f Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
 - ^g Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
 - ^h Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
 - ⁱ Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
 - ^j Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
 - ^k Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
 - [†] Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Laborwerte

Knochenmarkssuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranomalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad-3- oder Grad-4-Neutrophilen-Anomalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad-3- oder Grad-4-Thrombozyten-Anomalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Laborwerte

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurden nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war, und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad-4-Neutropenien ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad-4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad-4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad-4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad-4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3 - 18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m² (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die Dosis-limitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarkssuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere alkylierende Mittel ATC-Code: L01A X03

Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyltriazenylimidazolcarboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n = 287) oder nur RT (n = 286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m²) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150 - 200 mg/m²) an den Tagen 1 - 5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie(PCP)-Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % CI für HR = 1,33 – 1,91) mit Log-Rank $p < 0,0001$ für den TMZ-Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von zwei Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ-Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

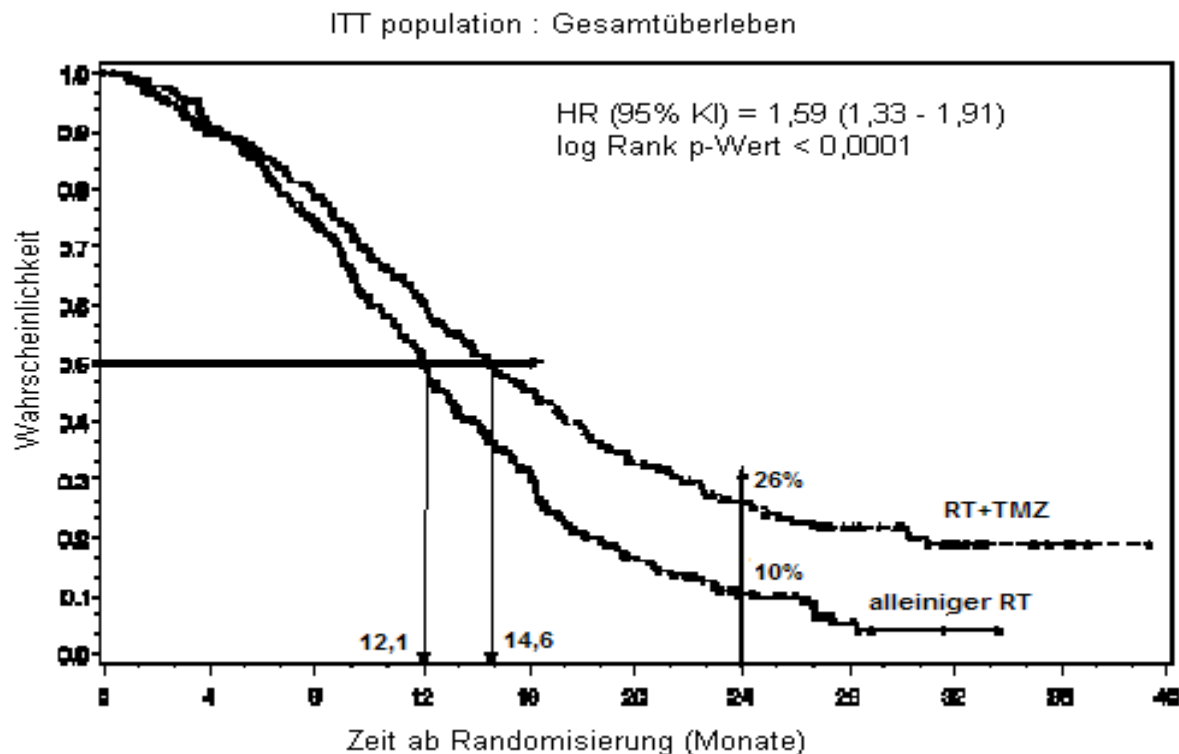


Abb. 1 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS = 2; $n = 70$) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS] ≥ 70), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 % - Chi-Quadrat $p = 0,008$) mit einer medianen PFS-Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Log-Rank $p = 0,0063$). Die mediane Überlebenszeit betrug

7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Log-Rank $p = 0,33$). Der Anteil überlebender Patienten war nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat $p = 0,019$). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS ≥ 80 .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Log-Rank $p = < 0,01$ bis $0,03$).

Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT(Intent to Treat)-Population mit $n = 162$ betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrate 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3 - 18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TMZ wird spontan bei physiologischem pH vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O⁶ und N⁷ des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC $\sim 2,4$ % und 23 %. *In vivo* entsprach die $t_{1/2}$ von MTIC der von TMZ, 1,8 h.

Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von ¹⁴C-markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von ¹⁴C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10 - 20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt; die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

Elimination

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die ^{14}C -Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5 - 10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m² pro Zyklus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60 % - 100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom, wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumoren oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumoren innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

5 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat,
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172),
Indigocarmin (E 132).

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,
Eisen(II,III)-oxid (E 172).

20 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat,
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,
Eisen(II,III)-oxid (E 172).

100 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat,
Eisen(III)-oxid (E 172).

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,
Eisen(II,III)-oxid (E 172).

140 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat,
Indigocarmin (E 132).

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,
Eisen(II,III)-oxid (E 172).

180 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat,
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172),
Eisen(III)-oxid (E 172).

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,

Eisen(II,III)-oxid (E 172).

250 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Lactose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz,
Weinsäure (Ph.Eur.),
Stearinsäure (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat.

Drucktinte:

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
gereinigtes Wasser,
Ammoniak-Lösung,
Kaliumhydroxid,
Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Beutel bestehen aus linearem Polyethylen niedriger Dichte (innerste Schicht), Aluminium und Polyethylenterephthalat.

Jeder Beutel enthält eine Hartkapsel und wird in einem Umkarton aus Pappe abgegeben.

Der Umkarton enthält 5 oder 20 einzeln in Beuteln verpackte Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden. Bei Beschädigung einer Kapsel darf der Pulverinhalt nicht mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden. Falls Temodal mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapseln für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

20 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

100 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

140 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

180 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

250 mg Hartkapseln
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 26. Januar 1999
Datum der letzten Verlängerung: 17. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Temozolomid.

Nach der Zubereitung enthält 1 ml Infusionslösung 2,5 mg Temozolomid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 55,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Temodal ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie.
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Temodal darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Behandlung von Hirntumoren verschrieben werden.

Eine antiemetische Therapie ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme

Temodal wird in Kombination mit fokaler Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase) angewendet, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Temozolomid(TMZ)-Monotherapie (Monotherapie-Phase).

Begleittherapie-Phase

TMZ wird täglich verabreicht mit einer Dosis von 75 mg/m² für 42 Tage gleichzeitig mit fokaler Radiotherapie (60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Es werden keine Dosisreduktionen empfohlen, aber über eine Verzögerung oder einen Abbruch der TMZ-Anwendung sollte wöchentlich entsprechend hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien entschieden werden.

Die Anwendung von TMZ kann während der Begleitphase von 42 Tagen (bis zu 49 Tagen) durchgängig angewendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach Common Toxicity Criteria (CTC) $\leq$ Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen).

Während der Behandlung sollte wöchentlich ein komplettes Blutbild bestimmt werden. Die TMZ-Anwendung sollte während der Begleitphase, entsprechend den hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

<i>Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe</i>		
Toxizität	TMZ-Unterbrechung ^a	TMZ-Abbruch
Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten	$\geq 0,5$ und $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Zahl der Thrombozyten	≥ 10 und $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 oder 4

a: Behandlung mit begleitendem TMZ kann fortgesetzt werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt werden: absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$; Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$; nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC $\leq$ Grad 1 (außer Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen).

Monotherapie-Phase

Vier Wochen nach Beendigung der TMZ + RT Begleittherapie-Phase wird TMZ für bis zu 6 Zyklen als Monotherapie angewendet. Die Dosis in Zyklus 1 (Monotherapie) ist 150 mg/m^2 einmal täglich für 5 Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. Zu Beginn von Zyklus 2 wird die Dosis auf 200 mg/m^2 erhöht, wenn die nicht-hämatologische Toxizität, bewertet nach CTC für Zyklus 1 $\leq$ Grad 2 (außer Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und die Zahl der Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ist. Wurde die Dosierung im Zyklus 2 nicht erhöht, so sollte auch in den folgenden Zyklen die Dosierung nicht erhöht werden. Sobald die Dosierung erhöht wurde, wird sie bei 200 mg/m^2 pro Tag über die ersten 5 Tage jedes folgenden Zyklus beibehalten, außer Toxizität tritt auf. Reduzierungen der Dosis oder Abbrüche während der Monotherapie-Phase sollten entsprechend der Tabellen 2 und 3 erfolgen.

Während der Behandlung sollte am Tag 22 (21 Tage nach der ersten TMZ-Dosis) ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Dosis sollte entsprechend Tabelle 3 reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden.

<i>Tabelle 2. TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie</i>		
Dosierungsstufe	TMZ-Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{Tag}$)	Anmerkungen
-1	100	Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität
0	150	Dosierung während Zyklus 1
1	200	Dosierung während der Zyklen 2 - 6, sofern keine Toxizität auftrat

<i>Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie</i>		
Toxizität	Reduktion TMZ um 1 Dosierungsstufe ^a	Absetzen von TMZ
Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Siehe Fußnote b
Thrombozytenzahl	< 50 x 10 ⁹ /l	Siehe Fußnote b
CTC nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: TMZ-Dosierungsstufen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

b: TMZ ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe -1 (100 mg/m²) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- Die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Dosisreduktion auf.

Erwachsene oder pädiatrische Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit Rezidiv oder Fortschreiten des malignen Glioms

Ein Therapiezyklus umfasst 28 Tage. Bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie wird TMZ in einer Dosis von 200 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich in den ersten 5 Tagen angewendet gefolgt von einer Anwendungspause von 23 Tagen (insgesamt 28 Tage). Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beträgt die Initialdosis 150 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m² Körperoberfläche einmal täglich über die Dauer von 5 Tagen gesteigert wird, vorausgesetzt, es tritt keine hämatologische Toxizität auf (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter darf TMZ nur bei rezidivierendem oder fortschreitendem malignen Gliom angewendet werden. Bei diesen Kindern sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von TMZ bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von TMZ bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) oder mit Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von TMZ ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisreduzierung bei Patienten mit schwerer Leber- oder mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn TMZ bei diesen Patienten angewendet wird.

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit einem Alter von 19 - 78 Jahren zeigen, dass die Clearance von TMZ durch das Alter des Patienten nicht beeinflusst wird. Jedoch scheinen ältere Patienten (> 70 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu haben (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht auf anderem Weg, wie z. B. intrathekal, intramuskulär oder subkutan, verabreicht werden. Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit isotonischer Natriumchloridlösung über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden. Es ist nicht mit Dextroselösungen kompatibel.

Die angemessene Dosis TMZ ist intravenös unter Benutzung einer Infusionspumpe über 90 Minuten zu infundieren.

Wie bei anderen, ähnlichen Chemotherapeutika wird zur Vorsicht geraten, um eine Extravasation zu vermeiden. Lokal an der Injektionsstelle auftretende Nebenwirkungen, die meist mild und von kurzer Dauer waren, wurden bei Patienten beobachtet, die Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung erhielten. Präklinische Studien zeigten keine anhaltenden Gewebeschäden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Temodal ist auch in Form von Hartkapseln (zum Einnehmen) erhältlich. Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist, als intravenöse Infusion über 90 Minuten verabreicht, bioäquivalent zur Hartkapsel-Formulierung (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin (DTIC).

Schwere Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Infektionen

Opportunistische Infektionen (wie z. B. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) und Reaktivierung von Infektionen (wie z. B. HBV, CMV) wurden während der Behandlung mit TMZ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Herpes-simplex-Enzephalitis

Bei Fällen nach der Markteinführung wurde Herpes-simplex-Enzephalitis (einschließlich mit tödlichem Ausgang) bei Patienten beobachtet, die TMZ in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben, einschließlich Fälle mit gleichzeitiger Anwendung von Steroiden.

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

Bei Patienten, die zeitgleich TMZ und RT in einer Pilotstudie nach dem verlängerten 42-Tage-Dosierungsschema erhielten, wurde gezeigt, dass diese ein besonderes Risiko haben, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) zu entwickeln. Daher ist eine Prophylaxe gegen PCP für alle Patienten erforderlich, die gleichzeitig TMZ und RT im Rahmen des 42-Tage-Dosierungsschemas erhalten (mit einer Maximaldauer von 49 Tagen), unabhängig von der Lymphozytenzahl. Sofern eine Lymphopenie auftritt, ist die Prophylaxe fortzusetzen, bis sich die Lymphopenie bis zum Grad ≤ 1 bessert.

Es kann zu einem vermehrten Auftreten von PCP kommen, wenn TMZ über ein längeres Dosierungsschema verabreicht wird. Unabhängig vom Dosierungsschema sollten jedoch alle mit TMZ behandelten Patienten, besonders die Patienten, die Steroide einnehmen, engmaschig auf eine Entwicklung von PCP überwacht werden. Es wurde bei Patienten unter TMZ von Ateminsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, insbesondere bei Kombination mit Dexamethason oder anderen Steroiden.

HBV

Eine Hepatitis aufgrund einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) wurde beobachtet, die in einigen Fällen zum Tod führte. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich solchen mit aktiver Erkrankung) sollten vor Behandlungsbeginn Experten für Lebererkrankungen konsultiert werden. Während der Behandlung sollten die Patienten angemessen überwacht und geführt werden.

Hepatotoxizität

Ein Leberschaden, einschließlich letalem Leberversagen, wurde bei Patienten berichtet, die mit TMZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung sollten die Ausgangswerte der Leberfunktionstests ermittelt werden. Sind diese nicht normal, sollte vor Beginn einer Temozolomid-Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich der Möglichkeit eines letalen Leberversagens abgewogen werden. Bei Patienten mit einem 42-tägigen Behandlungszyklus sollten die Werte der Leberfunktionstests in der Mitte dieses Zyklus nochmals erhoben werden. Bei allen Patienten sollten die Leberfunktionswerte nach jedem Behandlungszyklus kontrolliert werden. Bei Patienten mit deutlich abnormen Leberfunktionswerten sollte der Arzt den Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung abwägen. Eine Lebertoxizität kann mehrere Wochen oder noch später nach der letzten Behandlung mit Temozolomid auftreten.

Malignität

Über Fälle von myelodysplastischen Syndromen und sekundären Malignomen, einschließlich myeloischer Leukämie, wurde ebenfalls sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Antiemetische Therapie

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig mit TMZ assoziiert.

Eine antiemetische Therapie kann vor oder im Anschluss zur TMZ-Gabe angewendet werden.

Erwachsene Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Eine antiemetische Prophylaxe wird vor der Initialdosis der Begleittherapie-Phase und strengstens während der Monotherapie-Phase empfohlen.

Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom

Bei Patienten mit starkem Erbrechen (Grad 3 oder 4) in vorausgegangenen Therapiezyklen kann eine antiemetische Therapie erforderlich sein.

Laborparameter

Patienten, die mit TMZ behandelt werden, können eine Myelosuppression, einschließlich anhaltender Panzytopenie, erleiden, aus der sich eine aplastische Anämie entwickeln kann, die in einigen Fällen zum Tode führte. In einigen Fällen wird die Bewertung durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die mit aplastischer Anämie assoziiert sind (einschließlich Carbamazepin, Phenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim), erschwert. Vor der Anwendung müssen die folgenden Laborparameter erfüllt sein: Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$. Ein vollständiges Blutbild ist an Tag 22 (21 Tage nach der ersten Dosis) oder innerhalb von 48 Stunden nach diesem Tag zu erheben sowie wöchentlich bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf einen Wert $> 1,5 \times 10^9/l$ und der Thrombozytenzahl auf einen Wert $> 100 \times 10^9/l$. Im Falle eines Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl auf $< 1,0 \times 10^9/l$ oder der Thrombozytenzahl auf $< 50 \times 10^9/l$ während eines der Zyklen ist die Dosis beim nächsten Zyklus um eine Dosisstufe herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisstufen sind 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 und 200 mg/m^2 . Die niedrigste empfohlene Dosis beträgt 100 mg/m^2 .

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Ältere Patienten (> 70 Jahre)

Bei älteren Patienten scheint gegenüber jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und Thrombozytopenie zu bestehen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn TMZ bei älteren Patienten angewendet wird.

Weibliche Patienten

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 55,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer separaten Phase-I-Studie führte die Anwendung von TMZ zusammen mit Ranitidin nicht zu Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption von Temozolomid oder der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC).

Basierend auf einer Analyse populationspharmakokinetischer Studien der Phase II verändert die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, Prochlorperazin, Phenytoin, Carbamazepin, Ondansetron, H₂-Rezeptorantagonisten oder Phenobarbital die Clearance von TMZ nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure war mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Abnahme der TMZ-Clearance verbunden.

Es wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von TMZ auf den Metabolismus oder die Elimination von anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da TMZ jedoch nicht über die Leber metabolisiert wird und nur geringe Proteinbindung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von TMZ in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wahrscheinlichkeit einer Myelosuppression erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu schwangeren Frauen vor. In präklinischen Studien mit Ratten und Kaninchen, die 150 mg/m² TMZ verabreicht bekamen, wurden jedoch Teratogenität und/oder Fetotoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Temodal darf nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft dennoch in Betracht gezogen werden muss, ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob TMZ beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; daher muss während der Behandlung mit TMZ abgestillt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Art der Verhütung anwenden, um während der Behandlung mit TMZ und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher sollten Männer, die damit behandelt werden effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden und es ist ihnen anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis einzuhalten und sich vor der Behandlung über eine Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da eine irreversible Infertilität aufgrund der TMZ-Behandlung möglich sein kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TMZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, infolge von Müdigkeit und Somnolenz (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erfahrungen aus klinischen Studien mit Hartkapseln

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit TMZ behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konvulsionen und Ausschlag. Die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurden häufig berichtet; die Häufigkeiten der Laborwerte mit Grad 3 - 4 sind nach Tabelle 4 aufgeführt.

Bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom traten Übelkeit (43 %) und Erbrechen (36 %) meist im Grad 1 oder 2 (0 - 5 Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) auf und waren entweder selbstlimitierend oder mit einer Standard-Antiemetiktherapie leicht zu kontrollieren. Starke Übelkeit und Erbrechen traten bei 4 % der Patienten auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von TMZ in klinischen Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 4 gelistet. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten

nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<i>Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt werden</i>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Infektionen, Herpes zoster, Pharyngitis ^a , orale Candidose
Gelegentlich:	Opportunistische Infektionen (einschließlich PCP), Sepsis [†] , Herpes-Meningoenzephalitis [†] , CMV Infektion, CMV Reaktivierung, Hepatitis-B-Virus [†] , Herpes simplex, Reaktivierung einer Infektion, Wundinfektion, Gastroenteritis ^b
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	
Gelegentlich:	Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie
Gelegentlich:	Länger anhaltende (protrahierte) Panzytopenie, aplastische Anämie [†] , Panzytopenie, Petechien
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Allergische Reaktion
Gelegentlich:	Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Cushingoid ^c
Gelegentlich:	Diabetes insipidus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie
Gelegentlich:	Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Agitation, Amnesie, Depression, Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörungen, emotionale Labilität, Halluzination, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Konvulsionen, Hemiparese, Aphasie/Dysphasie, Kopfschmerzen
Häufig:	Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen, vermindertes Bewusstsein, Schwindel, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen, neurologische Erkrankungen, Neuropathie ^d , Parästhesie, Somnolenz, Sprachstörungen, Geschmacksveränderungen, Tremor
Gelegentlich:	Status epilepticus, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Parosmie, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störungen, anormale Koordination
Augenerkrankungen	
Häufig:	Hemianopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen ^e , Gesichtsfeldausfall, Doppelsehen, Augenschmerzen
Gelegentlich:	Reduzierte Sehschärfe, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Taubheit ^f , Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen ^g
Gelegentlich:	Hörstörungen, Hyperakusis, Otitis media
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitation
Gefäßerkrankungen	

Häufig:	Hämorrhagie, pulmonale Embolie, tiefe venöse Thrombose, Hypertonie
Gelegentlich:	Zerebrale Blutung, Flushing, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Pneumonie, Dyspnoe, Sinusitis, Bronchitis, Husten, Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich:	Respiratorische Insuffizienz [†] , interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Nasenschleimhautschwellung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Stomatitis, Abdominalschmerz ^h , Dyspepsie, Dysphagie
Gelegentlich:	Aufgetriebener Bauch, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Leberversagen [†] , Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Ausschlag, Alopezie
Häufig:	Erythem, trockene Haut, Pruritus
Gelegentlich:	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Erythrodermie, Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria, Exanthem, Dermatitis, verstärktes Schwitzen, anormale Pigmentierung
Nicht bekannt:	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Myopathie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Häufige Miktion, Harninkontinenz
Gelegentlich:	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Vaginale Blutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse, Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Ödeme, periphere Ödeme ⁱ
Gelegentlich:	verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Gesichtsschwellungen, Verfärbungen der Zunge, Durst, Zahnerkrankungen
Untersuchungen	
Häufig:	Anstieg der Leberenzyme ^j , Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Gelegentlich:	erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Verletzung durch Bestrahlung ^k

-
- ^a Einschließlich Pharyngitis, nasopharyngeale Pharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken
 - ^b Einschließlich Gastroenteritis, virale Gastroenteritis
 - ^c Einschließlich Cushingoid, Cushing Syndrom
 - ^d Einschließlich Neuropathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
 - ^e Einschließlich Sehverschlechterung, Augenerkrankungen
 - ^f Einschließlich Taubheit, bilaterale Taubheit, neurosensorische Taubheit, unilaterale Taubheit
 - ^g Einschließlich Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden
 - ^h Einschließlich Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
 - ⁱ Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen
 - ^j Einschließlich erhöhter Leberfunktionstest, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Anstieg der Leberenzyme
 - ^k Einschließlich Verletzung durch Bestrahlung, Hautschädigung durch Strahlen
 - [†] Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Laborwerte

Knochenmarkssuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurde beobachtet. Bei Kombination der Laboranormalitäten und Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Behandlungsphasen wurden bei 8 % der Patienten Grad-3- oder Grad-4-Neutrophilen-Anormalitäten einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen beobachtet. Grad-3- oder Grad-4-Thrombozyten-Anormalitäten einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten, die TMZ erhielten, beobachtet.

Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Laborwerte

Thrombozytopenie und Neutropenie vom Grad 3 oder 4 traten bei 19 % bzw. 17 % der wegen malignem Gliom behandelten Patienten auf. Dies führte zur Hospitalisierung und/oder Absetzen von TMZ bei 8 % bzw. 4 % der Patienten. Die Myelosuppression war vorhersagbar (normalerweise innerhalb der ersten Zyklen, mit einem Nadir zwischen Tag 21 und Tag 28), die Erholung erfolgte schnell, normalerweise innerhalb von 1 - 2 Wochen. Anzeichen für kumulative Myelosuppression wurden nicht beobachtet. Das Vorhandensein von Thrombozytopenie kann das Blutungsrisiko erhöhen und das Vorhandensein von Neutropenie oder Leukopenie kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Erfahrungen in klinischen Prüfungen waren 101 weibliche und 169 männliche Studienteilnehmer, für die ein Neutrophilenzahlen-Nadir verfügbar war, und 110 weibliche und 174 männliche Studienteilnehmer, für die ein Thrombozytenzahlen-Nadir verfügbar war. Im ersten Therapiezyklus gab es bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine höhere Rate an Grad-4-Neutropenien ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % im Vergleich zu 5 %, und Thrombozytopenien ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % im Vergleich zu 3 %. In einer Gruppe von 400 Patienten mit rezidivierendem Gliom trat im ersten Therapiezyklus eine Grad-4-Neutropenie bei 8 % der weiblichen und bei 4 % der männlichen Patienten auf und eine Grad-4-Thrombozytopenie bei 8 % der weiblichen und bei 3 % der männlichen Patienten. In einer Studie mit 288 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme trat im ersten Therapiezyklus eine Grad-4-Neutropenie bei 3 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten auf und eine Grad-4-Thrombozytopenie bei 1 % der weiblichen und 0 % der männlichen Patienten.

Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3 - 18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Trotz begrenzter

Daten ist zu erwarten, dass die Verträglichkeit von TMZ bei Kindern der von Erwachsenen gleicht. Die Sicherheit von TMZ bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen.

Erfahrungen aus klinischen Studien mit der IV-Formulierung

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung liefert eine äquivalente TMZ-Dosis und Exposition bzgl. TMZ und seinem aktiven Metaboliten MTIC im Vergleich zu den entsprechenden Temodal Kapseln (siehe Abschnitt 5.2). Die Nebenwirkungen, über die bei zwei Studien mit der intravenösen Formulierung (n = 35), nicht aber bei Studien mit Temodal Hartkapseln berichtet wurde, waren Reaktionen an der Injektionsstelle: Schmerz, Reizung, Pruritus, Überwärmung, Schwellung, Erythem sowie Hämatom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m² (Gesamtdosis pro Zyklus über 5 Tage) wurden bei Patienten klinisch untersucht. Die Dosis-limitierende Toxizität war hämatologischer Art und wurde bei jeder Dosis festgestellt, war aber, wie zu erwarten, bei höheren Dosen schwerwiegender. Ein Patient nahm eine Überdosis von 10.000 mg (Gesamtdosis in einem Anwendungszyklus, über die Dauer von 5 Tagen) ein und die berichteten Nebenwirkungen waren Panzytopenie, Fieber, Multiorganversagen und Tod. Es gibt Berichte von Patienten, die die empfohlene Dosis länger als 5 Tage (bis zu 64 Tage) angewendet haben, mit berichteten Nebenwirkungen, die Knochenmarkssuppression, mit oder ohne Infektionen, in einigen Fällen schwerwiegend und anhaltend und zum Tode führend, einschlossen. Im Fall einer Überdosierung ist eine Blutuntersuchung durchzuführen. Supportive Maßnahmen sollten bei Bedarf ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel - Andere alkylierende Mittel ATC-Code: L01A X03

Wirkmechanismus

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyltriazenylimidazolcarboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Insgesamt 573 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder TMZ + RT (n = 287) oder nur RT (n = 286). Patienten im TMZ + RT Arm erhielten gleichzeitig TMZ (75 mg/m²) einmal täglich, beginnend mit dem ersten Tag der RT bis zum letzten Tag der RT, über 42 Tage (maximal 49 Tage). Danach folgte, 4 Wochen nach dem Ende der RT beginnend, eine TMZ-Monotherapie (150 - 200 mg/m²) an den Tagen 1 - 5 jedes 28-tägigen Zyklus, über bis zu 6 Zyklen. Patienten im

Kontrollarm erhielten nur RT. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie(PCP)-Prophylaxe wurde während der RT und kombinierten TMZ-Therapie gefordert.

TMZ wurde als Salvage-Therapie in der Folgephase an 161 von 282 Patienten (57 %) des RT (allein) Arms und an 62 von 277 (22 %) des TMZ + RT Arms verabreicht.

Die Hazard-Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 1,59 (95 % CI für HR = 1,33 – 1,91) mit Log-Rank $p < 0,0001$ für den TMZ-Arm. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von zwei Überlebensjahren oder mehr (26 % gegen 10 %) ist höher für den RT + TMZ-Arm. Die Zugabe von TMZ als Begleittherapie zur RT, gefolgt von TMZ-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) verglichen mit alleiniger RT (Abb. 1).

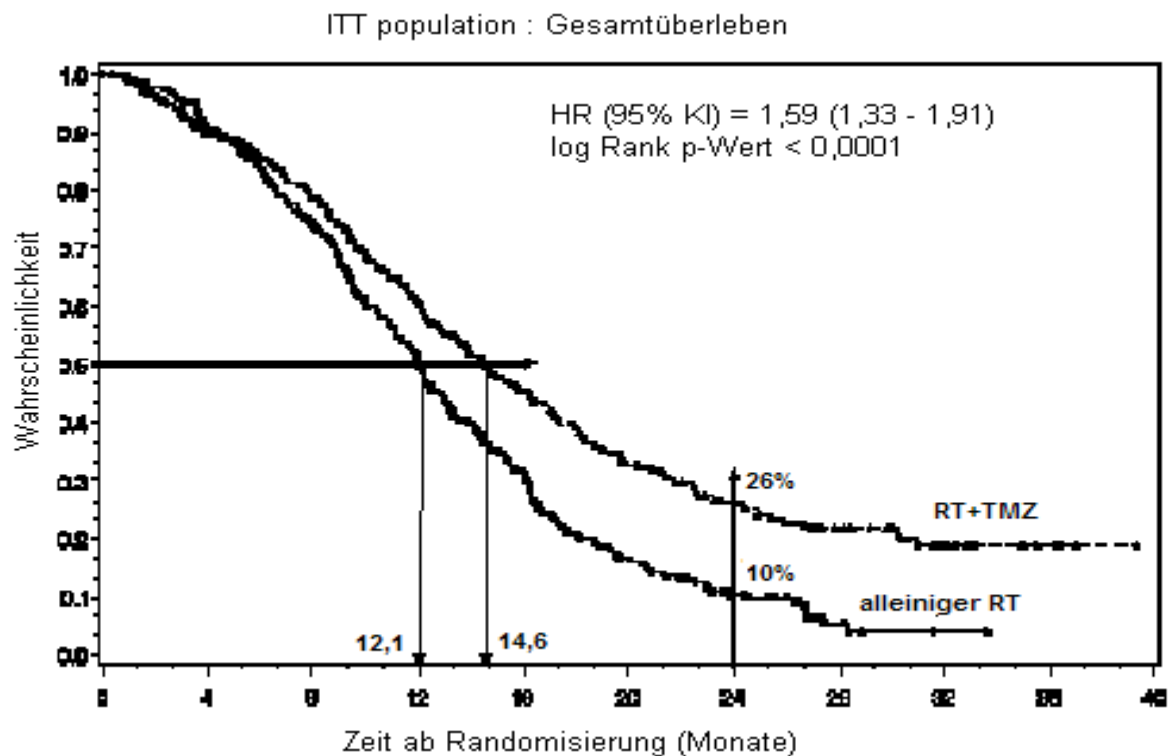


Abb. 1 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Die Ergebnisse der Studie waren in der Patienten-Untergruppe mit einem schlechten Performance-Status (WHO PS = 2; $n = 70$) nicht konsistent, in dieser waren das Gesamtüberleben und die Progressionszeit in beiden Armen ähnlich. Jedoch wurden keine inakzeptablen Risiken in dieser Patientengruppe beobachtet.

Rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS] ≥ 70), progressiv oder rezidivierend nach Operation und RT, beruhen auf zwei klinischen Studien mit oral gegebenem TMZ. Die eine war eine nicht-vergleichende Studie an 138 Patienten (29 % erhielten vorher eine Chemotherapie) und die andere eine randomisierte kontrollierte Studie von TMZ gegenüber Procarbazin als Vergleichspräparat an insgesamt 225 Patienten (67 % erhielten vor der Behandlung eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die progressionsfreie Überlebensrate (PFS), definiert durch MRT-Untersuchungen und neurologische Verschlechterung. In der nicht-vergleichenden Studie betrug die PFS nach 6 Monaten 19 %, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 5,4 Monate. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), basierend auf MRT-Untersuchungen, war 8 %.

In der randomisierten, Vergleichspräparat-kontrollierten Studie war die PFS nach 6 Monaten für TMZ signifikant größer als für Procarbazin (21 % bzw. 8 % - Chi-Quadrat $p = 0,008$) mit einer medianen PFS-Zeit von 2,89 bzw. 1,88 Monaten (Log-Rank $p = 0,0063$). Die mediane Überlebenszeit betrug 7,34 und 5,66 Monate für TMZ bzw. Procarbazin (Log-Rank $p = 0,33$). Der Anteil überlebender Patienten war nach 6 Monaten in der TMZ-Gruppe signifikant größer (60 %) als in der Procarbazin-Gruppe (44 %) (Chi-Quadrat $p = 0,019$). Bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit einem KPS ≥ 80 .

Die Werte für die Zeit bis zur Verschlechterung des neurologischen Status fielen für TMZ günstiger aus als für Procarbazin. Dies war auch der Fall bei den Werten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Abfall auf einen KPS-Wert unter 70 oder Abfall um mindestens 30 Punkte). Die medianen Zeiten bis zur Progression sind für diese Endpunkte bei TMZ um 0,7 bis 2,1 Monate länger als bei Procarbazin (Log-Rank $p = < 0,01$ bis $0,03$).

Rezidivierendes anaplastisches Astrozytom

In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem TMZ bei der Behandlung von Patienten mit anaplastischem Astrozytom nach erstem Rezidiv betrug das PFS nach 6 Monaten 46 %. Das mediane PFS lag bei 5,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war 14,6 Monate. Für die ITT (Intent to Treat)-Population mit $n = 162$ betrug nach Einschätzung eines zentralen Gutachtens die Ansprechrate 35 % (13 CR und 43 PR). Bei 43 Patienten wurde über einen stabilen Krankheitszustand berichtet. Die 6-monatige ereignisfreie Überlebensrate für die ITT-Gruppe betrug 44 % mit einer medianen ereignisfreien Überlebenszeit von 4,6 Monaten, was im selben Bereich liegt wie die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben. Für die auf Grundlage der Histologie auswertbare Patientengruppe waren die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit ähnlich. Ein radiologisch gesichertes, objektives Ansprechen oder eine Aufrechterhaltung des progressionsfreien Zustandes war eng mit einer Aufrechterhaltung oder einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

Kinder und Jugendliche

Oral appliziertes TMZ wurde bei pädiatrischen Patienten (3 - 18 Jahre) mit rezidivierendem Hirnstammgliom oder rezidivierendem, hochgradigem Astrozytom untersucht. Das Behandlungsschema bestand aus einer täglichen Gabe über 5 Tage alle 28 Tage. Die Verträglichkeit von TMZ war ähnlich wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TMZ wird spontan bei physiologischem pH vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, von dem angenommen wird, dass es sich um eine aktive alkylierende Substanz handelt. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O⁶ und N⁷ des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC $\sim 2,4$ % und 23 %. *In vivo* entsprach die $t_{1/2}$ von MTIC der von TMZ, 1,8 h.

In einer unverblindeten bifaktoriellen Cross-over-Bioäquivalenzstudie zur Pharmakokinetik von oral und intravenös verabreichtem TMZ bei Patienten mit primären ZNS-Malignomen war Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, über 90 Minuten verabreicht, bioäquivalent zu Temodal Kapseln 150 mg/m² bezüglich $C_{\max}$ und AUC von TMZ und MTIC. Die mittleren $C_{\max}$ -Werte für TMZ und MTIC lagen nach 90 Minuten intravenöser Infusion bei 7,4 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 320 ng/ml. Die mittleren AUC(0 $\rightarrow \infty$)-Werte für TMZ und MTIC betrugen 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. 1.004 ng $\cdot\text{h/ml}$.

Resorption

Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird TMZ schnell resorbiert und erreicht bereits 20 Minuten nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden). Nach oraler Applikation von ^{14}C -markiertem TMZ betrug die mittlere fäkale Exkretion von ^{14}C über 7 Tage 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist.

Verteilung

TMZ weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10 - 20 %), daher wird eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, nicht erwartet.

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert TMZ schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt; die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von TMZ, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht.

Elimination

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die ^{14}C -Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5 - 10 % der Dosis im Verlauf von 24 Stunden unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) oder nicht identifizierte polare Metaboliten ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig.

Spezielle Populationen

Die Auswertung der Populationspharmakokinetik von TMZ ergab, dass die Plasmaclearance von TMZ unabhängig ist von Lebensalter, Nierenfunktion oder Raucherstatus. In einer separaten pharmakokinetischen Studie waren die pharmakokinetischen Plasmaprofile bei Patienten mit geringer bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Pädiatrische Patienten weisen eine höhere AUC als Erwachsene auf; die tolerierte Höchstdosis (MTD) betrug jedoch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen 1.000 mg/m² pro Zyklus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 Tage, therapiefreier Zeitraum von 23 Tagen) sowie 3- und 6-zyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60 % - 100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Die meisten Intoxikationserscheinungen bildeten sich zurück mit Ausnahme der Nebenwirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit und die Degeneration der Netzhaut. Da jedoch die Dosen, die eine Degeneration der Netzhaut verursachten, im letalen Dosis-Bereich lagen und keine vergleichbaren Auswirkungen bei klinischen Studien beobachtet wurden, wird eine klinische Relevanz dieser Befunde nicht erwogen.

TMZ ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. TMZ weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie

Basalzelladenom, wurden in der Studie mit 6 Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumoren oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des TMZ zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumoren innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz.

Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

Die intravenöse Formulierung erzeugte sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten eine lokale Reizung an der Injektionsstelle. Die Reizung war vorübergehend und nicht mit bleibenden Gewebeschäden assoziiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Threonin
Polysorbat 80
Natriumcitrat (zur Einstellung des pH-Wertes)
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche: 4 Jahre

Zubereitete Lösung: Nach der Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität für den Gebrauch bei 25 °C über 14 Stunden, einschließlich Infusionsdauer, nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, versiegelt mit einem Brombutylgummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit einer pfirsichfarbenen Flip-off-Schutzkappe. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml wird als Packung mit 1 Durchstechflasche angeboten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsicht ist erforderlich bei der Handhabung von Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Verwendung von Handschuhen und die Anwendung aseptischer Techniken ist notwendig. Falls Temodal 2,5 mg/ml mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Jede Durchstechflasche muss mit 41 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke zubereitet werden. Die so hergestellte Lösung enthält 2,5 mg/ml TMZ. Die Durchstechflaschen sind sanft zu schwenken und dürfen nicht geschüttelt werden. Die Lösung sollte kontrolliert werden und Durchstechflaschen, die sichtbare Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Jeder Durchstechflasche ist ein Volumen von bis zu 40 ml der hergestellten Lösung entsprechend der verordneten Gesamtdosis zu entnehmen und in einen leeren 250-ml-Infusionsbeutel (PVC oder Polyolefin) zu transferieren. Der zur Infusionspumpe führende Infusionsschlauch muss mit dem Beutel verbunden, das Infusionssystem entlüftet und dann verschlossen werden. Temodal 2,5 mg/ml darf nur als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten angewendet werden.

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit isotonischer Natriumchloridlösung über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden. Es ist nicht mit Dextroselösungen kompatibel.

Da keine weiteren Daten vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt oder gleichzeitig über den gleichen intravenösen Zugang infundiert werden.

Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 26. Januar 1999
Datum der letzten Verlängerung: 17. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen Aktualisierungen des RMP, durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 5 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/024 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/025 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 20 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/013 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/014 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 100 MG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 100 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/015 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/016 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 140 MG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 140 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/017 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/018 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 140 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 180 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 180 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/019 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/020 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 180 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 5 ODER 20 EINZELN IN BEUTELN VERPACKTEN HARTKAPSELN
TEMODAL 250 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 250 mg Hartkapseln
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln in Beuteln
20 Hartkapseln in Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank.
Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Die Kapsel nicht öffnen, zerkleinern oder zerkauen. Ganz schlucken. Sollte eine Kapsel beschädigt sein, Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/021 (5 Hartkapseln)
EU/1/98/096/022 (20 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Temodal 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 5 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 5 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 20 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 20 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 100 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 100 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 140 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 140 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 180 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 180 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN**BEUTEL MIT 1 KAPSEL TEMODAL 250 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Temodal 250 mg Kapseln
temozolomide
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Kapsel

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Temozolomid.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 2,5 mg Temozolomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Threonin, Polysorbat 80, Natriumcitrat und Salzsäure 36 % zur pH-Einstellung.
Zu Natrium siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche 100 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch
Kontakt mit Haut, Augen oder Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nach Zubereitung die Lösung innerhalb von 14 Stunden bei 25°C verwenden, die Infusionsdauer eingeschlossen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/023

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Temozolomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Temozolomid.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 2,5 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (E421), Threonin, Polysorbat 80, Natriumcitrat und Salzsäure.
Zu Natrium siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
100 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch
Kontakt mit Haut, Augen, Nase vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nach Zubereitung die Lösung innerhalb von 14 Stunden bei 25°C verwenden, die Infusionsdauer eingeschlossen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/096/023

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Temodal 5 mg Hartkapseln
Temodal 20 mg Hartkapseln
Temodal 100 mg Hartkapseln
Temodal 140 mg Hartkapseln
Temodal 180 mg Hartkapseln
Temodal 250 mg Hartkapseln
Temozolomid (Temozolomide)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Temodal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Temodal beachten?
3. Wie ist Temodal einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Temodal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Temodal und wofür wird es angewendet?

Temodal enthält einen Wirkstoff namens Temozolomid. Dieser Wirkstoff dient zur Behandlung von Krebs.

Temodal wird zur Behandlung spezieller Arten von Hirntumoren verwendet:

- bei Erwachsenen mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme. Temodal wird zunächst zusammen mit einer Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase der Behandlung) und danach allein (Monotherapie-Phase der Behandlung) verwendet.
- bei Kindern ab 3 Jahren und Erwachsenen mit malignem Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom. Temodal wird bei diesen Tumoren verwendet, wenn sie nach Standardtherapie wiederkehren oder sich verschlimmern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Temodal beachten?

Temodal darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Temozolomid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie jemals eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Dacarbazin (ein Arzneimittel gegen Krebs, bisweilen DTIC genannt) hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion beinhalten Juckreiz, Kurzatmigkeit oder Keuchen, ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals.
- wenn bestimmte Blutzellen stark vermindert sind (Myelosuppression), wie z. B. die Zahl der weißen Blutkörperchen oder die Zahl der Blutplättchen. Diese Blutzellen sind wichtig für die Bekämpfung von Infektionen und die ausreichende Blutgerinnung. Ihr Arzt wird Ihr Blut

untersuchen, um sicherzustellen, dass Sie genug dieser Zellen haben, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Temodal einnehmen,

- da Sie engmaschig auf die Entwicklung einer schweren Form der Infektion des Brustraumes, genannt *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP), überwacht werden sollten. Wenn Sie ein neu diagnostizierter Patient (Glioblastoma multiforme) sind, können Sie Temodal für 42 Tage in Kombination mit Strahlentherapie erhalten. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen auch ein Arzneimittel verschreiben, welches diese Form der Lungenentzündung (PCP) verhindern soll.
- wenn Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder möglicherweise jetzt haben. Der Grund hierfür ist, dass Temodal eine erneute Aktivierung der Hepatitis B verursachen könnte, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten werden daher vor Behandlungsbeginn sorgfältig von ihrem Arzt auf Anzeichen dieser Infektion untersucht.
- wenn Sie eine verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), weißer Blutkörperchen und Blutplättchen oder Blutgerinnungsstörungen vor Beginn der Behandlung haben oder Sie diese während der Behandlung entwickeln. Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis zu verringern, die Therapie zu unterbrechen, zu beenden oder zu wechseln. Sie können zudem andere Therapien benötigen. In manchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung mit Temodal zu beenden. Ihr Blut wird während der Behandlung häufig untersucht werden, um die Nebenwirkungen von Temodal auf Ihre Blutzellen zu überwachen.
- da für Sie möglicherweise ein geringes Risiko für andere Veränderungen der Blutzellen, einschließlich Leukämie, besteht.
- wenn Sie an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden, was häufige Nebenwirkungen von Temodal sind (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt Ihnen ein Arzneimittel gegen Erbrechen (ein Antiemetikum) verschreiben.
Wenn Sie vor oder während der Behandlung des Öfteren erbrechen, fragen Sie Ihren Arzt, zu welcher Zeit Temodal am besten einzunehmen ist, bis das Erbrechen unter Kontrolle ist. Wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Dosis erbrechen, nehmen Sie an diesem Tag keine zweite Dosis ein.
- wenn Sie Fieber oder Symptome einer Infektion entwickeln, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie älter als 70 Jahre sind, könnten Sie anfälliger für Infektionen, vermehrte Blutergussbildung oder Blutungen sein.
- wenn Sie Probleme mit Leber oder Nieren haben, muss Ihre Temodal-Dosis unter Umständen angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 3 Jahren, da es hierzu keine Untersuchungen gibt. Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Kindern über 3 Jahren vor, die Temodal erhalten haben.

Einnahme von Temodal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Denn Sie dürfen in der Schwangerschaft nicht mit Temodal behandelt werden, außer Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich verordnet.

Wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen sind von den weiblichen Patienten, die schwanger werden können zu treffen, während sie mit Temodal behandelt werden und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung.

Sie dürfen während der Temodal-Behandlung nicht stillen.

Zeugungsfähigkeit

Temodal kann bleibende Unfruchtbarkeit verursachen. Männliche Patienten sollten eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und für mindestens 3 Monate nach Therapieende kein Kind zeugen. Es wird empfohlen, sich vor der Behandlung über die Konservierung von Spermien beraten zu lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Temodal kann Sie müde oder schläfrig machen. In diesem Fall dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen, keine Maschinen oder Werkzeuge bedienen oder Fahrrad fahren, bis Sie abschätzen können, inwieweit Sie dieses Arzneimittel beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4).

Temodal enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie Temodal erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Temodal enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Temodal einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung und Dauer der Behandlung

Ihr Arzt wird Ihre Temodal-Dosis berechnen. Sie basiert auf Ihren Körpermaßen (Größe und Gewicht) und darauf, ob Sie einen wiederkehrenden Tumor haben und ob Sie in der Vergangenheit bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Möglicherweise erhalten Sie weitere Arzneimittel (Antiemetika), die Sie vor und/oder nach der Einnahme von Temodal einnehmen/anwenden müssen, um das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden oder einzuschränken.

Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme:

Wenn Sie ein neu diagnostizierter Patient sind, wird Ihre Behandlung in zwei Phasen verlaufen:

- zunächst eine Therapie zusammen mit Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase)
- gefolgt von einer Therapie mit Temodal allein (Monotherapie-Phase).

Während der Begleittherapie-Phase wird Ihr Arzt mit einer Temodal-Dosis von 75 mg/m² (normale Dosis) beginnen. Sie werden diese Dosis täglich für 42 Tage (maximal 49 Tage) in Kombination mit einer Strahlentherapie einnehmen. Die Dosis von Temodal kann verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel während der Begleittherapie-Phase vertragen.

Sobald die Strahlentherapie abgeschlossen ist, werden Sie die Behandlung für 4 Wochen unterbrechen. Das gibt Ihrem Körper die Möglichkeit, sich zu erholen.

Danach werden Sie die Monotherapie-Phase beginnen.

Während der Monotherapie-Phase wird die Dosierung und die Art, wie Sie Temodal in dieser Phase einnehmen, anders sein. Ihr Arzt wird Ihre genaue Dosis berechnen. Es kann bis zu 6 Behandlungsabschnitte (Zyklen) geben. Jeder davon dauert 28 Tage. Sie werden Ihre neue Dosis von Temodal allein einmal täglich für die ersten 5 Tage („Einnahme-Tage“) jedes Zyklus einnehmen. Die erste Dosis wird 150 mg/m² betragen. Danach haben Sie 23 Tage ohne Temodal. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage nur Temodal einnehmen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temodal. Die Dosis von Temodal kann angepasst, verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel während der Behandlungszyklen vertragen.

Patienten mit wiederkehrenden oder sich verschlimmernden Tumoren (malignen Gliomen, wie z. B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom), die nur Temodal einnehmen:

Ein Therapiezyklus mit Temodal umfasst 28 Tage.

Sie werden nur Temodal einmal täglich für die ersten 5 Tage einnehmen. Die tägliche Dosis richtet sich danach, ob Sie zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben oder nicht.

Sind Sie zuvor noch nicht mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 200 mg/m². Sind Sie vorher schon mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, so beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 150 mg/m². Danach haben Sie 23 Tage ohne Temodal. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage nur Temodal bekommen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temodal.

Vor jedem neuen Behandlungszyklus wird eine Blutuntersuchung durchgeführt, um festzustellen, ob eine Anpassung der Temodal-Dosis erforderlich ist. Abhängig von den Untersuchungsergebnissen Ihres Blutes wird Ihr Arzt unter Umständen die Dosis im nächsten Zyklus entsprechend anpassen.

Wie ist Temodal einzunehmen?

Nehmen Sie Ihre Dosis Temodal einmal täglich ein, vorzugsweise zur selben Tageszeit.

Nehmen Sie die Kapseln auf nüchternen Magen ein, z. B. mindestens eine Stunde vor dem Frühstück. Schlucken Sie die Kapsel(n) als Ganzes mit einem Glas Wasser. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder zerkaut werden. Wenn eine Kapsel beschädigt ist, vermeiden Sie den Kontakt des Pulvers mit Haut, Augen und Nase. Wenn versehentlich etwas in die Augen oder in die Nase gelangt ist, spülen Sie die betroffene Stelle mit Wasser.

Abhängig von der verschriebenen Dosis müssen Sie gegebenenfalls mehr als eine Kapsel zusammen einnehmen, unter Umständen mit verschiedenen Stärken (Inhalt an Wirkstoff, in mg). Die Farbe der Kapseloberteile ist für jede Stärke verschieden (siehe nachfolgende Tabelle).

Stärke	Farbe des Kapseloberteils
Temodal 5 mg Hartkapseln	grün
Temodal 20 mg Hartkapseln	gelb
Temodal 100 mg Hartkapseln	rosa
Temodal 140 mg Hartkapseln	blau
Temodal 180 mg Hartkapseln	orange
Temodal 250 mg Hartkapseln	weiß

Vergewissern Sie sich, dass Sie Folgendes genau verstanden haben und sich daran erinnern:

- wie viele Kapseln Sie an jedem Einnahme-Tag einnehmen müssen. Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker dies (einschließlich der Farbe) aufzuschreiben.
- welche Tage Ihre Einnahme-Tage sind.

Überprüfen Sie jedes Mal die Dosis mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie einen neuen Zyklus beginnen, da sie anders als im letzten Zyklus sein kann.

Nehmen Sie Temodal immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Fehler beim Einnehmen dieses Arzneimittels können schwere gesundheitliche Folgen haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Temodal eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich eine größere Anzahl an Temodal-Kapseln als vorgeschrieben eingenommen haben, müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort aufsuchen.

Wenn Sie die Einnahme von Temodal vergessen haben

Nehmen Sie die nicht eingenommene Dosis so bald wie möglich an demselben Tag ein. Ist bereits ein ganzer Tag vergangen, konsultieren Sie Ihren Arzt. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, außer dies erfolgt auf ausdrückliche Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie **unverzüglich** Ihren Arzt auf, wenn Sie etwas des Folgenden bemerken:

- eine schwere allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion (Nesselausschlag, keuchende Atmung oder andere Schwierigkeiten beim Atmen),
- unkontrollierte Blutungen,
- Krampfanfälle (Konvulsionen),
- Fieber,
- Schüttelfrost,
- schwere Kopfschmerzen, die nicht vorübergehen.

Die Temodal-Behandlung kann eine Verminderung bestimmter Arten von Blutkörperchen verursachen. Dies kann zu verstärkter Bildung blauer Flecken oder Blutungen, Anämie (ein Mangel an roten Blutkörperchen), Fieber und einer verminderten Widerstandskraft gegen Infektionen führen. Die Verminderung der Anzahl der Blutkörperchen ist üblicherweise vorübergehend. In einigen Fällen kann sie anhalten und zu einer sehr schweren Form der Anämie (aplastische Anämie) führen. Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig auf etwaige Veränderungen untersuchen und erforderlichenfalls eine besondere Therapie anordnen. In einigen Fällen wird die Temodal-Dosierung reduziert oder die Behandlung abgebrochen.

Nachfolgend sind weitere Nebenwirkungen gelistet, die berichtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Appetitverlust, Sprachstörungen, Kopfschmerzen
- Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung
- Ausschlag, Haarausfall
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Infektionen, orale Infektionen
- Verminderte Zahl der Blutkörperchen (Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie)
- Allergische Reaktion

- Erhöhter Blutzuckerspiegel
- Gedächtnisschwäche, Depression, Angst, Verwirrtheit, Einschlaf- und Durchschlafstörungen
- Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Konzentrationsschwierigkeiten, Veränderungen des geistigen Zustands oder der Aufmerksamkeit, Vergesslichkeit
- Schwindel, Wahrnehmungsstörungen, Kribbelgefühl, Zittern, Geschmacksveränderungen
- Partieller Sehausfall, anormales Sehen, Doppelsehen, schmerzende Augen
- Taubheit, Ohrengeräusche, Ohrenschmerzen
- Blutgerinnsel in der Lunge oder in den Beinen, Bluthochdruck
- Lungenentzündung, Kurzatmigkeit, Bronchitis, Husten, Nebenhöhlenentzündung
- Magen- oder Bauchschmerzen, Magenverstimmung/Sodbrennen, Schluckbeschwerden
- Trockene Haut, Juckreiz
- Muskelschaden, Muskelschwäche, Muskelschmerzen und starke Muskelschmerzen
- Schmerzende Gelenke, Rückenschmerzen
- Häufiges Wasserlassen, Harninkontinenz
- Fieber, grippeähnliche Symptome, Schmerzen, Unwohlsein, Erkältung oder Grippe
- Flüssigkeitseinlagerung, geschwollene Beine
- Erhöhte Leberenzyme
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
- Strahlenschäden

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Hirninfektionen (Herpes-simplex-Enzephalitis) einschließlich mit tödlichem Ausgang
- Wundinfektionen
- Neu auftretende oder wiederauftretende (reaktivierte) Zytomegalievirus-Infektionen
- Wiederauftretende (reaktivierte) Hepatitis-B-Virus-Infektionen
- Sekundäre Krebserkrankungen einschließlich Leukämie
- Verminderte Zahl der Blutkörperchen (Panzytopenie, Anämie, Leukopenie)
- Rote Punkte unter der Haut
- Diabetes insipidus (zu den Anzeichen zählen vermehrtes Wasserlassen und Durstgefühl), niedrige Kaliumwerte im Blut
- Gemütsschwankungen, Halluzination
- Teillähmung, Veränderungen in der Geruchswahrnehmung
- Hörschwäche, Mittelohrentzündung
- Palpitationen (wenn Sie Ihren Herzschlag spüren), Hitzewallungen
- Magenüberblähungen, Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Darmtätigkeit, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit
- Hepatitis und Leberschädigung (einschließlich Lebersversagen mit tödlichem Ausgang), Gallenabflussstörungen (Cholestase), erhöhte Bilirubinwerte
- Blasen am Körper oder im Mund, Hautabschuppung, Hautausschlag, schmerzhaftes Hautrötung, schwerer Hautausschlag mit Hautschwellung (einschließlich der Handinnenflächen und der Fußsohlen)
- Erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Urtikaria (Nesselausschlag), vermehrtes Schwitzen, Veränderungen der Hautfarbe
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Vaginalblutungen, Vaginalreizungen, keine oder starke Monatsblutungen, Schmerzen an der Brustdrüse, sexuelle Impotenz
- Schüttelfrost, Gesichtsschwellung, Verfärbung der Zunge, Durst, Erkrankungen der Zähne
- Trockene Augen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Temodal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf, vorzugsweise in einem abschließbaren Schrank. Eine unbeabsichtigte Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Beutel und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Teilen Sie jede Veränderung des Aussehens der Kapseln Ihrem Apotheker mit.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Temodal enthält

Der Wirkstoff ist: Temozolomid.

Temodal 5 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 5 mg Temozolomid.

Temodal 20 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 20 mg Temozolomid.

Temodal 100 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 100 mg Temozolomid.

Temodal 140 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 140 mg Temozolomid.

Temodal 180 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 180 mg Temozolomid.

Temodal 250 mg Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 250 mg Temozolomid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt:

Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(O-carboxymethyl)stärke Typ A, Natriumsalz, Weinsäure (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 "Temodal enthält Lactose").

Kapselhüllen:

Temodal 5 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Indigocarmin (E 132).

Temodal 20 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Temodal 100 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Eisen(III)-oxid (E 172).

Temodal 140 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Indigocarmin (E 132).

Temodal 180 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Temodal 250 mg Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat.

Drucktinte:

Schellack, Propylenglycol (E 1520), gereinigtes Wasser, Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Wie Temodal aussieht und Inhalt der Packung

Temodal 5 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak grünes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „5 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Temodal 20 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak gelbes Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „20 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Temodal 100 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak rosa Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „100 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Temodal 140 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein blaues Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „140 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Temodal 180 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unterteil, ein opak oranges Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „180 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Temodal 250 mg Hartkapseln haben ein opak weißes Unter- und Oberteil und sind mit schwarzer Tinte bedruckt. Das Oberteil ist mit „TEMODAL“ bedruckt. Das Unterteil ist mit „250 mg“, dem SP-Logo und zwei Streifen bedruckt.

Die Hartkapseln (Kapseln) zum Einnehmen sind einzeln in Beuteln verpackt und in Umkartons zu 5 oder 20 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Temozolomid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Temodal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Temodal beachten?
3. Wie ist Temodal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Temodal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Temodal und wofür wird es angewendet?

Temodal enthält einen Wirkstoff namens Temozolomid. Dieser Wirkstoff dient zur Behandlung von Krebs.

Temodal wird zur Behandlung spezieller Arten von Hirntumoren verwendet:

- bei Erwachsenen mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme. Temodal wird zunächst zusammen mit einer Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase der Behandlung) und danach allein (Monotherapie-Phase der Behandlung) verwendet.
- bei Kindern ab 3 Jahren und Erwachsenen mit malignem Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom. Temodal wird bei diesen Tumoren verwendet, wenn sie nach Standardtherapie wiederkehren oder sich verschlimmern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Temodal beachten?

Temodal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Temozolomid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie jemals eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Dacarbazin (ein Arzneimittel gegen Krebs, bisweilen DTIC genannt) hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion beinhalten Juckreiz, Kurzatmigkeit oder Keuchen, ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals.
- wenn bestimmte Blutzellen stark vermindert sind (Myelosuppression), wie z. B. die Zahl der weißen Blutkörperchen oder die Zahl der Blutplättchen. Diese Blutzellen sind wichtig für die Bekämpfung von Infektionen und die ausreichende Blutgerinnung. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sicherzustellen, dass Sie genug dieser Zellen haben, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Temodal anwenden,

- da Sie engmaschig auf die Entwicklung einer schweren Form der Infektion des Brustraumes, genannt *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP), überwacht werden sollten. Wenn Sie ein neu

- diagnostizierter Patient (Glioblastoma multiforme) sind, können Sie Temodal für 42 Tage in Kombination mit Strahlentherapie erhalten. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen auch ein Arzneimittel verschreiben, welches diese Form der Lungenentzündung (PCP) verhindern soll.
- wenn Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder möglicherweise jetzt haben. Der Grund hierfür ist, dass Temodal eine erneute Aktivierung der Hepatitis B verursachen könnte, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten werden daher vor Behandlungsbeginn sorgfältig von ihrem Arzt auf Anzeichen dieser Infektion untersucht.
 - wenn Sie eine verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), weißer Blutkörperchen und Blutplättchen oder Blutgerinnungsstörungen vor Beginn der Behandlung haben oder Sie diese während der Behandlung entwickeln. Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis zu verringern, die Therapie zu unterbrechen, zu beenden oder zu wechseln. Sie können zudem andere Therapien benötigen. In manchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung mit Temodal zu beenden. Ihr Blut wird während der Behandlung häufig untersucht werden, um die Nebenwirkungen von Temodal auf Ihre Blutzellen zu überwachen.
 - da für Sie möglicherweise ein geringes Risiko für andere Veränderungen der Blutzellen, einschließlich Leukämie, besteht.
 - wenn Sie an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden, was häufige Nebenwirkungen von Temodal sind (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt Ihnen ein Arzneimittel gegen Erbrechen (ein Antiemetikum) verschreiben.
 - wenn Sie Fieber oder Symptome einer Infektion entwickeln, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
 - wenn Sie älter als 70 Jahre sind, könnten Sie anfälliger für Infektionen, vermehrte Blutergussbildung oder Blutungen sein.
 - wenn Sie Probleme mit Leber oder Nieren haben, muss Ihre Temodal-Dosis unter Umständen angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 3 Jahren, da es hierzu keine Untersuchungen gibt. Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Kindern über 3 Jahren vor, die Temodal erhalten haben.

Anwendung von Temodal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Denn Sie dürfen in der Schwangerschaft nicht mit Temodal behandelt werden, außer Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich verordnet.

Wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen sind von den weiblichen Patienten, die schwanger werden können zu treffen, während sie mit Temodal behandelt werden und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung.

Sie dürfen während der Temodal-Behandlung nicht stillen.

Zeugungsfähigkeit

Temodal kann bleibende Unfruchtbarkeit verursachen. Männliche Patienten sollten eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und für mindestens 3 Monate nach Therapieende kein Kind zeugen. Es wird empfohlen, sich vor der Behandlung über die Konservierung von Spermien beraten zu lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Temodal kann Sie müde oder schläfrig machen. In diesem Fall dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen, keine Maschinen oder Werkzeuge bedienen oder Fahrrad fahren, bis Sie abschätzen können, inwieweit Sie dieses Arzneimittel beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4).

Temodal enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 55,2 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Temodal anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Temodal-Dosis berechnen. Sie basiert auf Ihren Körpermaßen (Größe und Gewicht) und darauf, ob Sie einen wiederkehrenden Tumor haben und ob Sie in der Vergangenheit bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Möglicherweise erhalten Sie weitere Arzneimittel (Antiemetika), die Sie vor und/oder nach der Gabe von Temodal einnehmen/anwenden müssen, um das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden oder einzuschränken.

Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme:

Wenn Sie ein neu diagnostizierter Patient sind, wird Ihre Behandlung in zwei Phasen verlaufen:

- zunächst eine Therapie zusammen mit Strahlentherapie (Begleittherapie-Phase)
- gefolgt von einer Therapie mit Temodal allein (Monotherapie-Phase).

Während der Begleittherapie-Phase wird Ihr Arzt mit einer Temodal-Dosis von 75 mg/m² (normale Dosis) beginnen. Sie werden diese Dosis täglich für 42 Tage (maximal 49 Tage) in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten. Die Dosis von Temodal kann verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel während der Begleittherapie-Phase vertragen.

Sobald die Strahlentherapie abgeschlossen ist, werden Sie die Behandlung für 4 Wochen unterbrechen. Das gibt Ihrem Körper die Möglichkeit, sich zu erholen.

Danach werden Sie die Monotherapie-Phase beginnen.

Während der Monotherapie-Phase wird die Dosierung und die Art, wie Sie Temodal in dieser Phase anwenden, anders sein. Ihr Arzt wird Ihre genaue Dosis berechnen.

Es kann bis zu 6 Behandlungsabschnitte (Zyklen) geben. Jeder davon dauert 28 Tage.

Sie werden Ihre neue Dosis von Temodal allein einmal täglich für die ersten 5 Tage jedes Zyklus erhalten. Die erste Dosis wird 150 mg/m² betragen. Danach haben Sie 23 Tage ohne Temodal. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage nur Temodal bekommen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temodal.

Die Dosis von Temodal kann angepasst, verzögert oder gestoppt werden, abhängig von Ihren Blutwerten und wie gut Sie das Arzneimittel während der Behandlungszyklen vertragen.

Patienten mit wiederkehrenden oder sich verschlimmernden Tumoren (malignen Gliomen, wie z. B. Glioblastoma multiforme oder anaplastisches Astrozytom), die nur Temodal erhalten:

Ein Therapiezyklus mit Temodal umfasst 28 Tage.

Sie werden nur Temodal einmal täglich für die ersten 5 Tage erhalten. Die tägliche Dosis richtet sich danach, ob Sie zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben oder nicht.

Sind Sie zuvor noch nicht mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 200 mg/m². Sind Sie vorher schon mit einem Chemotherapeutikum behandelt worden, so beträgt Ihre tägliche Dosis für die ersten 5 Tage 150 mg/m².

Danach haben Sie 23 Tage ohne Temodal. Dies ergibt zusammen einen 28 Tage dauernden Behandlungszyklus.

Nach Tag 28 beginnt der nächste Zyklus. Sie werden wieder 5 Tage nur Temodal bekommen, gefolgt von 23 Tagen ohne Temodal.

Vor jedem neuen Behandlungszyklus wird eine Blutuntersuchung durchgeführt, um festzustellen, ob eine Anpassung der Temodal-Dosis erforderlich ist. Abhängig von den Untersuchungsergebnissen Ihres Blutes wird Ihr Arzt unter Umständen die Dosis im nächsten Zyklus entsprechend anpassen.

Wie Temodal angewendet wird

Temodal wird Ihnen von Ihrem Arzt ausschließlich über 90 Minuten mit einem Tropf in eine Vene infundiert (intravenöse Infusion). Kein anderer Infusionsort als eine Vene ist akzeptabel.

Wenn Sie eine größere Menge von Temodal bekommen haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal gegeben. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Sie mehr Temodal erhalten, als Sie sollten. Falls dies dennoch der Fall sein sollte, werden Ihr Arzt oder das Pflegepersonal Sie entsprechend behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie **unverzüglich** Ihren Arzt auf, wenn Sie etwas des Folgenden bemerken:

- eine schwere allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion (Nesselausschlag, keuchende Atmung oder andere Schwierigkeiten beim Atmen),
- unkontrollierte Blutungen,
- Krampfanfälle (Konvulsionen),
- Fieber,
- Schüttelfrost,
- schwere Kopfschmerzen, die nicht vorübergehen.

Die Temodal-Behandlung kann eine Verminderung bestimmter Arten von Blutkörperchen verursachen. Dies kann zu verstärkter Bildung blauer Flecken oder Blutungen, Anämie (ein Mangel an roten Blutkörperchen), Fieber und einer verminderten Widerstandskraft gegen Infektionen führen. Die Verminderung der Anzahl der Blutkörperchen ist üblicherweise vorübergehend. In einigen Fällen kann sie anhalten und zu einer sehr schweren Form der Anämie (aplastische Anämie) führen. Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig auf etwaige Veränderungen untersuchen und erforderlichenfalls eine besondere Therapie anordnen. In einigen Fällen wird die Temodal-Dosierung reduziert oder die Behandlung abgebrochen.

Nachfolgend sind weitere Nebenwirkungen gelistet, die berichtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Appetitverlust, Sprachstörungen, Kopfschmerzen
- Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung
- Ausschlag, Haarausfall
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Infektionen, orale Infektionen
- Verminderte Zahl der Blutkörperchen (Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie)
- Allergische Reaktion

- Erhöhter Blutzuckerspiegel
- Gedächtnisschwäche, Depression, Angst, Verwirrtheit, Einschlaf- und Durchschlafstörungen
- Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Konzentrationsschwierigkeiten, Veränderungen des geistigen Zustands oder der Aufmerksamkeit, Vergesslichkeit
- Schwindel, Wahrnehmungsstörungen, Kribbelgefühl, Zittern, Geschmacksveränderungen
- Partieller Sehausfall, anormales Sehen, Doppeltsehen, schmerzende Augen
- Taubheit, Ohrengeräusche, Ohrenschmerzen
- Blutgerinnsel in der Lunge oder in den Beinen, Bluthochdruck
- Lungenentzündung, Kurzatmigkeit, Bronchitis, Husten, Nebenhöhlenentzündung
- Magen- oder Bauchschmerzen, Magenverstimmung/Sodbrennen, Schluckbeschwerden
- Trockene Haut, Juckreiz
- Muskelschaden, Muskelschwäche, Muskelschmerzen und starke Muskelschmerzen
- Schmerzende Gelenke, Rückenschmerzen
- Häufiges Wasserlassen, Harninkontinenz
- Fieber, grippeähnliche Symptome, Schmerzen, Unwohlsein, Erkältung oder Grippe
- Flüssigkeitseinlagerung, geschwollene Beine
- Erhöhte Leberenzyme
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
- Strahlenschäden

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Hirninfektionen (Herpes-simplex-Enzephalitis) einschließlich mit tödlichem Ausgang
- Wundinfektionen
- Neu auftretende oder wiederauftretende (reaktivierte) Zytomegalievirus-Infektionen
- Wiederauftretende (reaktivierte) Hepatitis-B-Virus-Infektionen
- Sekundäre Krebserkrankungen einschließlich Leukämie
- Verminderte Zahl der Blutkörperchen (Panzytopenie, Anämie, Leukopenie)
- Rote Punkte unter der Haut
- Diabetes insipidus (zu den Anzeichen zählen vermehrtes Wasserlassen und Durstgefühl), niedrige Kaliumwerte im Blut
- Gemütsschwankungen, Halluzination
- Teillähmung, Veränderungen in der Geruchswahrnehmung
- Hörschwäche, Mittelohrentzündung
- Palpitationen (wenn Sie Ihren Herzschlag spüren), Hitzewallungen
- Magenüberblähungen, Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Darmtätigkeit, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit
- Hepatitis und Leberschädigung (einschließlich Lebersversagen mit tödlichem Ausgang), Gallenabflussstörungen (Cholestase), erhöhte Bilirubinwerte
- Blasen am Körper oder im Mund, Hautabschuppung, Hautausschlag, schmerzhaftes Hautrötung, schwerer Hautausschlag mit Hautschwellung (einschließlich der Handinnenflächen und der Fußsohlen)
- Erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Urtikaria (Nesselausschlag), vermehrtes Schwitzen, Veränderungen der Hautfarbe
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Vaginalblutungen, Vaginalreizungen, keine oder starke Monatsblutungen, Schmerzen an der Brustdrüse, sexuelle Impotenz
- Schüttelfrost, Gesichtsschwellung, Verfärbung der Zunge, Durst, Erkrankungen der Zähne
- Trockene Augen

Temodal Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Zusätzlich zu den obenunten genannten Nebenwirkungen kann auch Folgendes bei der Anwendung von Temodal Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung auftreten: Schmerz, Reizung, Juckreiz, Überwärmung, Schwellung oder Rötung an der Infusionsstelle; auch Blutergüsse (Hämatome).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Temodal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nach der Zubereitung Ihres Arzneimittels für die Infusion (Rekonstitution) kann die Lösung für 14 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert werden, einschließlich der Infusionsdauer. Die zubereitete Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Sie Farbabweichungen oder sichtbare Partikel bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Temodal enthält

Der Wirkstoff ist: Temozolomid. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Temozolomid. Nach der Zubereitung enthält jeder ml der Infusionslösung 2,5 mg Temozolomid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E 421), Threonin, Polysorbat 80, Natriumcitrat (zur Einstellung des pH-Wertes) und Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Wertes) (siehe Abschnitt 2).

Wie Temodal aussieht und Inhalt der Packung

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein weißes Pulver. Temodal ist in Durchstechflaschen aus Glas mit einem Butylgummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit Flip-off- Schutzkappe erhältlich.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 100 mg Temozolomid.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vorsicht ist erforderlich bei der Handhabung von Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Verwendung von Handschuhen und die Anwendung aseptischer Techniken ist notwendig. Falls Temodal 2,5 mg/ml mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss es sofort gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Jede Durchstechflasche muss mit 41 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke zubereitet werden. Die hergestellte Lösung enthält 2,5 mg/ml TMZ. Die Durchstechflaschen sind sanft zu schwenken und dürfen nicht geschüttelt werden. Die Lösung muss kontrolliert werden und Durchstechflaschen, die sichtbare Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Das zubereitete Arzneimittel muss innerhalb von 14 Stunden (einschließlich der Infusionsdauer) angewendet werden.

Jeder Durchstechflasche ist ein Volumen von bis zu 40 ml der hergestellten Lösung entsprechend der verordneten Gesamtdosis zu entnehmen und in einen leeren 250-ml-Infusionsbeutel (PVC oder Polyolefin) zu transferieren. Der zur Infusionspumpe führende Infusionsschlauch muss mit dem Beutel verbunden, das Infusionssystem entlüftet und dann verschlossen werden. Temodal 2,5 mg/ml darf nur als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten angewendet werden.

Temodal 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit isotonischer Natriumchloridlösung über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden. Es ist nicht mit Dextroselösungen kompatibel.

Da keine weiteren Daten vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt oder gleichzeitig über den gleichen intravenösen Zugang infundiert werden.

Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.