Temodal 5 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Temozolomid (Temozolomide).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 132,8 mg wasserfreie Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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.

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/ m^2 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) ≤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 nichthämatologischen Toxizitätskriterien wie in Tabelle 1 aufgeführt, vorübergehend ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

Tabelle 1. Unterbrechung oder Abbruch der TMZ-Gabe während gleichzeitiger Radiotherapie und TMZ-Gabe

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 ≤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 ≤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.

Tabelle 2. TMZ-Dosierungsstufen für die Monotherapie		
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

Tabelle 3. TMZ-Dosisreduktion oder -Absetzen während der Monotherapie		
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/m^2) 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/m^2 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/m^2 Körperoberfläche einmal täglich, die beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m^2 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).

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, eng 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.

Männliche Patienten

Männern, die mit TMZ behandelt werden, wird geraten, bis 6 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, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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, H_2-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/m^2 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 potentielle 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 ist anzuraten, eine effektive Art der Verhütung anzuwenden, um während der Behandlung mit TMZ eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Fertilität

TMZ kann genotoxische Wirkungen haben. Daher ist Männern, die damit behandelt werden, anzuraten, kein Kind zu zeugen und dieses bis zu 6 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

Erfahrungen aus klinischen Studien

Bei Patienten, die mit TMZ behandelt wurden, ob in Kombination mit RT, oder als eine auf eine Strahlentherapie folgende Monotherapie bei erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme, oder als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder progressivem Gliom, waren die sehr häufig berichteten Nebenwirkungen ähnlich: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Über Krampfanfälle wurde sehr häufig berichtet bei Patienten, die eine Monotherapie bei erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme erhielten, und über Ausschlag wurde sehr häufig bei Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme berichtet, die TMZ gleichzeitig mit RT und auch als Monotherapie erhielten sowie häufig bei rezidivierendem Gliom.Über die meisten der hämatologischen Nebenwirkungen wurde häufig oder sehr häufig bei den beiden Indikationen berichtet (Tabellen 4 und 5); die Häufigkeiten der pathologischen Laborwerte 3.-4. Grades sind nach jeder Tabelle aufgeführt.

In den Tabellen sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit sortiert. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erstmalig diagnostiziertes Glioblastoma multiforme

Tabelle 4 führt behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastoma multiforme auf, die während der Begleit- und Monotherapie-Phasen der Behandlung auftraten.

Tabelle 4. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen während der Begleit- und Monotherapie-Phasen bei Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme

Systemorgan-klasse	***TMZ + gleichzeitige RT n = 288****	***TMZ-Monotherapie n = 224***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Häufig:	Infektion, Herpes simplex, Wundinfektion, Pharyngitis, orale Candidose	Infektion, orale Candidose
Gelegentlich:		Herpes simplex, Herpes zoster, Grippe-ähnliche Symptome
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Häufig:	Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie	Febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie
Gelegentlich:	Febrile Neutropenie, Anämie	Lymphopenie, Petechien
Endokrine Erkrankungen		
Gelegentlich:	Cushingoid	Cushingoid
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig:	Anorexie	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Gewichtsverlust	Gewichtsverlust
Gelegentlich:	Hypokaliämie, erhöhte alkalische Phosphatase, Gewichtszunahme	Hyperglykämie, Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig:	Angst, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit	Angst, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Agitiertheit, Apathie, Verhaltensstörungen, Depression, Halluzination	Halluzination, Amnesie
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig:	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Kopfschmerzen
Häufig:	Konvulsionen, verringertes Bewusstsein, Somnolenz, Aphasie, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Neuropathie, Parästhesie, Sprachstörungen, Zittern	Hemiparese, Aphasie, Gleichgewichtsstörungen, Somnolenz, Verwirrtheit, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Dysphasie, neurologische Erkrankungen (nicht spez.), Neuropathie, periphere Neuropathie, Parästhesie, Sprach- störungen, Zittern
Gelegentlich:	Status epilepticus, extrapyramidale Störungen, Hemiparese, Ataxie, Wahrnehmungsstörungen, Dysphasie, anormaler Gang, Hyperästhesie, Hypästhesie, neurologische Erkrankungen (nicht spez.), periphere Neuropathie	Hemiplegie, Ataxie, anormale Koordination, anormaler Gang, Hyperästhesie, sensorische Störung
Augenerkrankungen		
Häufig:	Verschwommenes Sehen	Gesichtsfeldausfall, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen
Gelegentlich:	Halbseitenblindheit, reduzierte Sehschärfe, Sehstörungen, Gesichtsfeldausfall, Augenschmerzen	Reduzierte Sehschärfe, Augenschmerzen, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Häufig:	Hörstörungen	Hörstörungen, Tinnitus
Gelegentlich:	Otitis media, Tinnitus, Hyperakusis, Ohrenschmerzen	Taubheit, Vertigo, Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen		
Gelegentlich:	Palpitation	
Gefäßerkrankungen		
Häufig:	Hämorrhagie, Ödeme, geschwollene Beine	Hämorrhagie, tiefe venöse Thrombose, Beinödeme
Gelegentlich:	Zerebrale Blutung, Bluthochdruck	Pulmonale Embolie, Ödeme, periphere Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig:	Dyspnoe, Husten	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich:	Pneumonie, Infektion der oberen Luftwege, Nasenschleimhautschwellung	Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Luftwege, Bronchitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		

Sehr häufig:	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Stomatitis, Diarrhö, Schmerzen im Abdomen, Dyspepsie, Dysphagie	Stomatitis, Diarrhö, Dyspepsie, Dysphagie, trockener Mund
Gelegentlich:		Blähungen, Stuhlinkontinenz, gastrointestinale Störungen (nicht spez.), Gastroenteritis, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig:	Ausschlag, Alopezie	Ausschlag, Alopezie
Häufig:	Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Pruritus	Trockene Haut, Pruritus
Gelegentlich:	Hautabschuppung, Photosensitivitätsreaktionen, anormale Pigmentierung	Erythem, anormale Pigmentierung, verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Häufig:	Muskelschwäche, Gelenkschmerzen	Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie
Gelegentlich:	Myopathie, Rückenschmerzen, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie	Myopathie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig:	Häufige Miktion, Harninkontinenz	Harninkontinenz
Gelegentlich:		Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gelegentlich:	Impotenz	Vaginalblutungen, Menorrhagie, Amenorrhö, Vaginitis, Schmerzen in der Brustdrüse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig:	Müdigkeit	Müdigkeit
Häufig:	Allergische Reaktion, Fieber, Strahlenschädigung, Gesichtsödeme, Schmerzen, Geschmacksveränderungen	Allergische Reaktion, Fieber, Strahlenschädigung, Schmerzen, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Asthenie, Flushing, Hitzewallungen, verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Verfärbungen der Zunge, Parosmie, Durst	Asthenie, Gesichtsschwellungen, Schmerzen, verschlechterter Allgemeinzustand, Rigor, Zahnerkrankungen
Untersuchungen		
Häufig:	Erhöhte ALT	Erhöhte ALT
Gelegentlich:	Erhöhte Leberwerte, erhöhte Gamma-GT, erhöhte AST	

* Ein für den Strahlentherapiearm randomisierter Patient erhielt TMZ+RT.

Laborwerte

Knochenmarkssuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie) als bekannte dosislimitierende Toxizität für die meisten zytotoxischen Substanzen, einschließlich TMZ, wurden 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

In klinischen Studien traten als häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen auf, insbesondere Übelkeit (43%) und Erbrechen (36%). Diese Nebenwirkungen waren gewöhnlich vom Grad 1 oder 2 (0 bis 5maliges Erbrechen in 24 Stunden) und hörten von selbst auf oder waren mit gebräuchlichen Antiemetika leicht beherrschbar. Die Häufigkeit an schwerer Übelkeit und Erbrechen betrug 4%.

Tabelle 5 enthält Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien für rezidivierendes oder fortschreitendes malignes Gliom und nach Markteinführung von Temodal berichtet wurde.

Tabelle 5. ***Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem malignem Gliom***	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Selten:	Opportunistische Infektionen, einschließlich PCP
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Neutropenie oder Lymphozytopenie (Grad 3 – 4), Thrombozytopenie (Grad 3 – 4)
Gelegentlich:	Panzytopenie, Anämie (Grad 3 – 4), Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Gewichtsverlust
Erkrankungen des Nervensystems	

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Somnolenz, Schwindel, Parästhesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung
Häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ausschlag, Pruritus, Alopezie
Sehr selten:	Erythema multiforme, Erythrodermie, Urtikaria, Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit
Häufig:	Fieber, Asthenie, Rigor, Unwohlsein, Schmerzen, Geschmacksanomalie
Sehr selten:	Allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Angioödem

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 wurde 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 x 10^9/l), 12% im Vergleich zu 5%, und Thrombozytopenien (<20 x 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.

Erfahrung nach Markteinführung

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden zusätzlich nach Markteinführung beobachtet:

Tabelle 6. Zusammenfassung von Ereignissen, die nach Markteinführung im Zusammenhang mit Temozolomid berichtet wurden	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	
Gelegentlich:	Zytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Infektion, wie z.B. mit Zytomegalievirus, Hepatitis-B- Virus†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten:	Anhaltende Panzytopenie, aplastische Anämie†
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	
Sehr selten:	Myelodysplastisches Syndrom (MDS), sekundäre maligne Erkrankungen einschließlich myeloische Leukämie
Endokrine Erkrankungen*	
Gelegentlich:	Diabetes insipidus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten:	Interstitielle Pneumonie/Pneumonie, Lungenfibrose, Ateminsuffizienz†
Leber- und Gallenerkrankungen*	
Häufig:	Anstieg der Leberenzyme
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie, Cholestase, Hepatitis, Leberschädigung, Leberversagen†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	

Sehr selten:	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

† einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang
* Häufigkeiten geschätzt anhand relevanter klinischer Studien

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen von 500, 750, 1.000 und 1.250 mg/m^2 (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 Alkylantien
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/m^2) 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/m^2) 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).

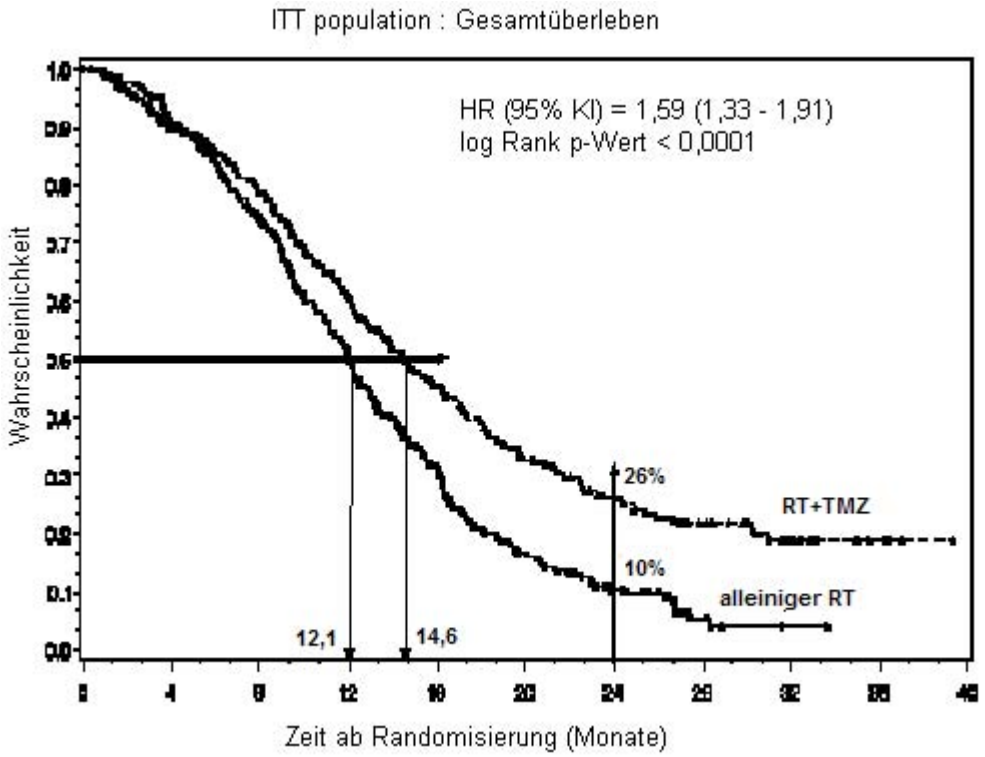

Abb. 1 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

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 Ansprechrate (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 bis 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 O^6 und N^7 des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von TMZ beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~ 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 ^{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/m^2 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 Tumore 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 Tumore 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

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 H_2O (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Aufdruck:
Schellack
Propylenglycol
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
Verpackt in Flaschen
Nicht über 30° C lagern.
In der Original Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flasche fest verschlossen halten.
Verpackt in Beuteln:
Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Verpackt in Flaschen
Typ-I-Braunglasflaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen, die 5 oder 20 Hartkapseln enthalten.
Der Umkarton enthält eine Flasche.
Verpackt in Beuteln:
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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/98/096/001-002, 024-025

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
26. Jänner 1999 / 26. Jänner 2009

10. Stand der Information
Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.