

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 132,8 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vihreä kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”5 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskeriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskeriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito -vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19–78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektiota (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetuille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1–2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa (ANC < 0,5 x 10⁹/l) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa (< 20 x 10⁹/l) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituja haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

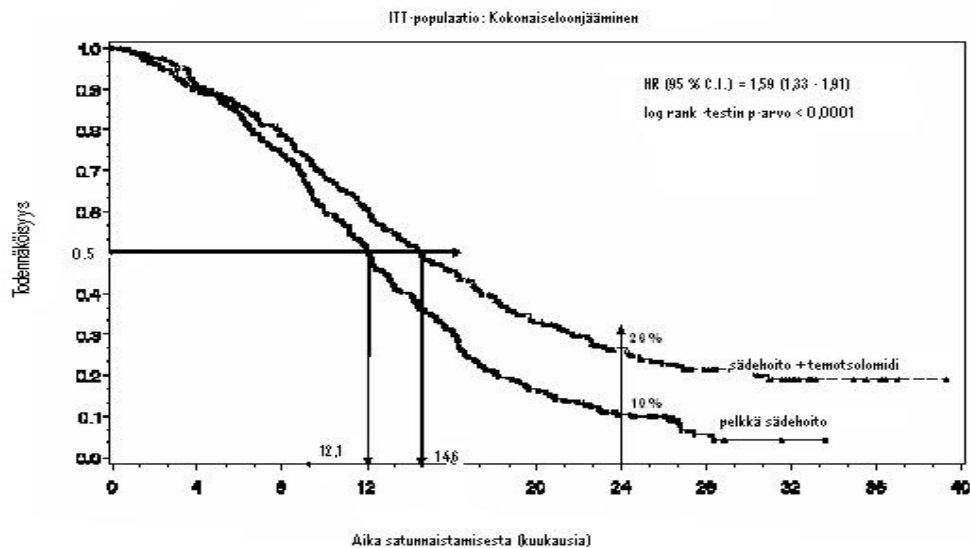
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150–200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33–1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n=70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisena. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7–2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01–0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h–1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10–20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5 - 10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60–100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssvaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti,
keltainen rautaoksidi (E 172),
indigokarmiini (E 132).

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.
Kotelo sisältää yhden pullon.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/001
EU/1/98/096/002
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 182,2 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön keltainen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”20 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskeriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuvaa. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskeriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito –vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuvaa 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19–78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektiota (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetyille lääkkeille kuten karbamatsapiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisia poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1–2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa ($< 20 \times 10^9/l$) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituja haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

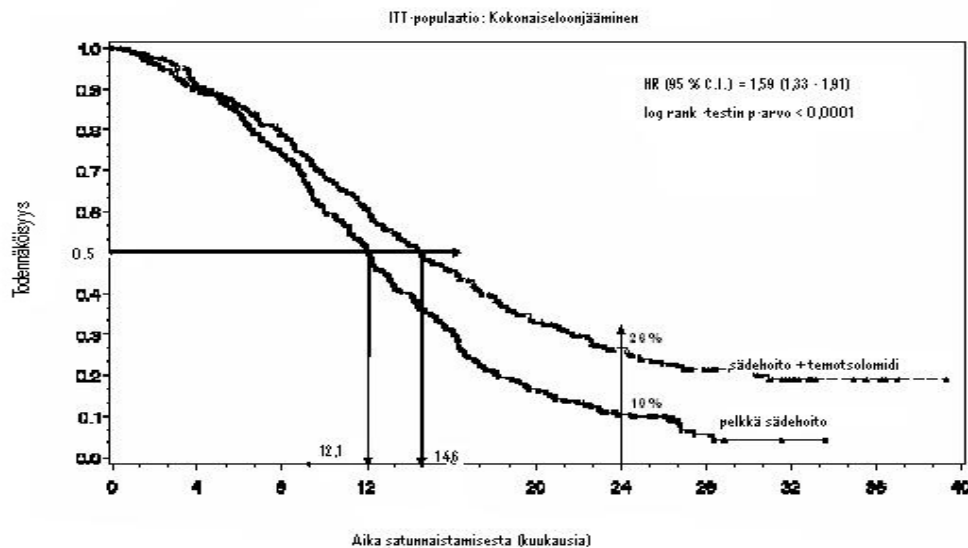
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150–200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33–1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7–2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01–0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h–1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10–20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5–10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60–100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti,
keltainen rautaoksidi (E 172).

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.
Kotelo sisältää yhden pullon.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/003
EU/1/98/096/004
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 175,7 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vaaleanpunainen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”100 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskeriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuvaa. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskeriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito –vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuvaa 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19–78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektiota (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitettyille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvittäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kierto- ja tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1–2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa (ANC < 0,5 x 10⁹/l) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa (< 20 x 10⁹/l) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituja haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

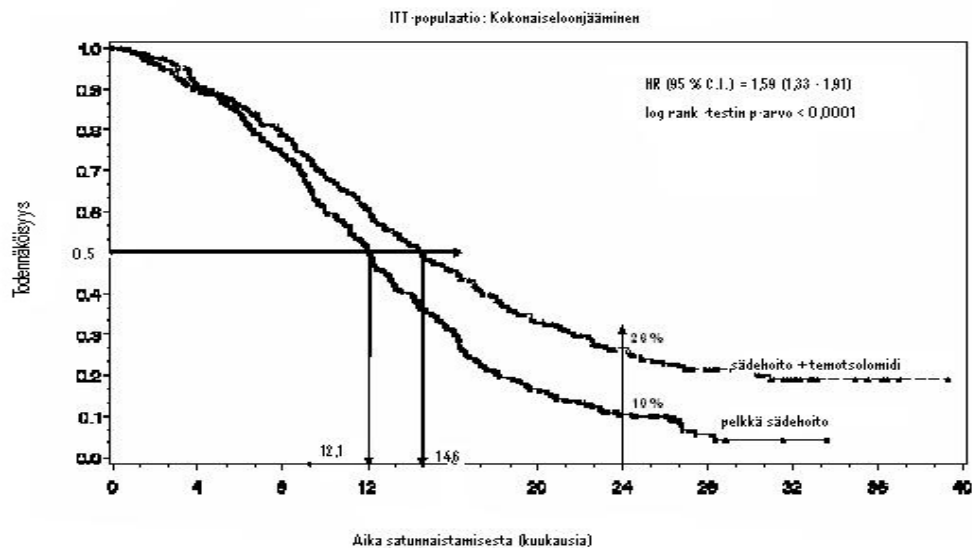
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150–200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33–1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7–2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01–0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h–1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10–20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5–10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60-100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti,
punainen rautaoksidi (E 172).

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.
Kotelo sisältää yhden pullon.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään lääke poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/005
EU/1/98/096/006
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 140 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 246 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä sininen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”140 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito –vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19–78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetuille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^j , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1–2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa (ANC < 0,5 x 10⁹/l) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa (< 20 x 10⁹/l) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituja haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

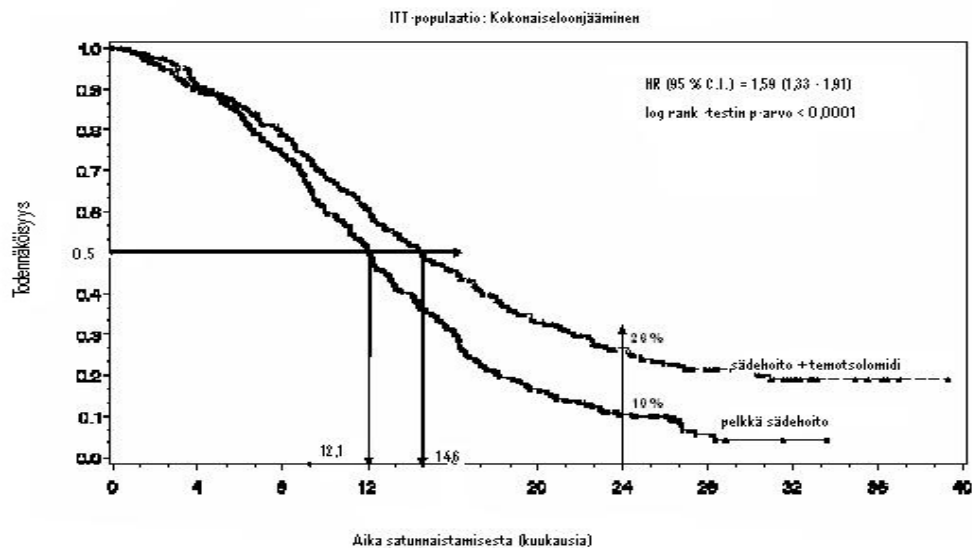
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150–200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33–1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7–2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01–0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessä faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h–1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10–20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5–10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60-100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppisiä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssvaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti,
indigokarmiini (E 132).

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.
Kotelo sisältää yhden pullon.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/009
EU/1/98/096/010
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 180 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 316,3 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vihreä kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”180 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskeriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskeriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito – aiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19–78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektiota (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetuille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kierto- ja tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1–2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa ($< 20 \times 10^9/l$) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituhiin haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiisiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

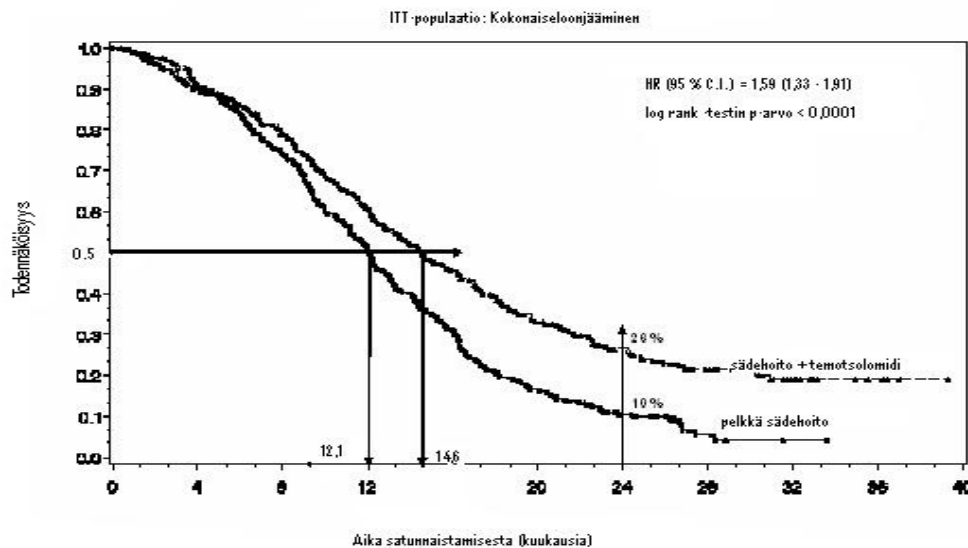
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150–200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33–1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7–2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01 - 0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h–1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10–20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5–10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotokulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60-100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti,
keltainen rautaoksidi (E 172),
punainen rautaoksidi (E 172).

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.
Kotelossa on yksi pullo.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/011
EU/1/98/096/012
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 154,3 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vihreä kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”Temodal”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”250 mg”, Schering-Plough’n logo ja kaksi raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämistä tai keskeyttämistä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan

jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,
- yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito – vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidin annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2-6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkaan hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19 - 78 -vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty-haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty-haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosykliden aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetuille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9 /l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9 /l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9 /l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9 /l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temodalia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luumu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombosytopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1-2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosyyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombosytopeniaa ($< 20 \times 10^9/l$) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombosytopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombosytopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituja haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

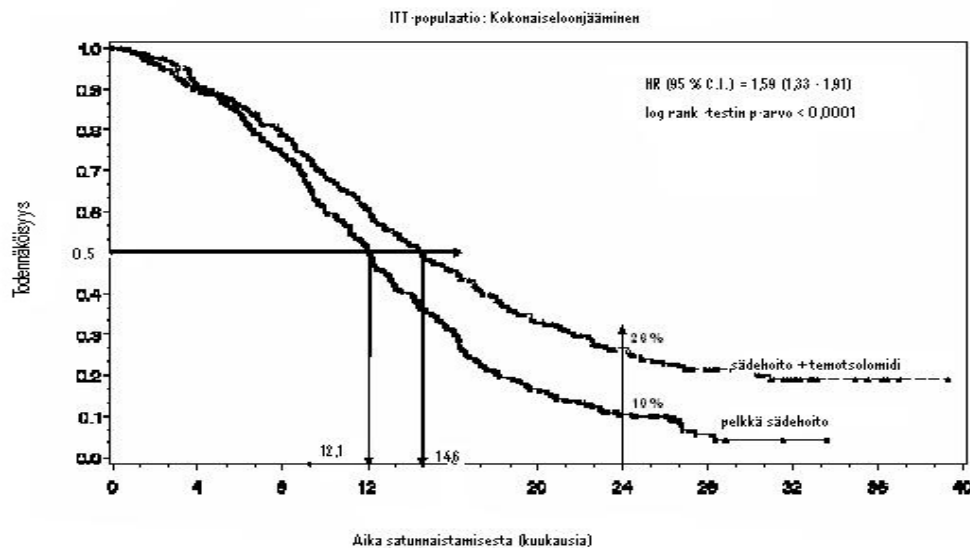
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150 - 200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 – 5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33 – 1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7-2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank -testin $p < 0,01 - 0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) -populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleiinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O⁶- ja N⁷-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h - 1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10 - 20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia.¹⁴ C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5 - 10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymfotekulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60-100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön laktoosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A,
viinihappo,
steariinihappo.

Kapselin kuori:

liivate,
titaanidioksidi (E 171),
natriumlauryylisulfaatti.

Merkintämuste:

shellakka,
propyleeniglykoli (E 1520),
puhdistettu vesi,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pullo

Ruskea lasipullo, lasityyppi I, polypropeeniturvasuljin, 5 tai 20 kovaa kapselia.

Annospussi

Annospussit koostuvat lineaarisesta pientiheyspolyeteenistä (sisin kerros), alumiinista ja polyeteenitereftalaatista.

Yksi annospussi sisältää yhden kovan kapselin ja se on pakattu pahvikoteloon.
Yksi kotelo sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia yksittäispakattuina annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temodal joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/007
EU/1/98/096/008
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg temotsolomidia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml infuusioliuosta sisältää 2,5 mg temotsolomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 55,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temodal on tarkoitettu:

- aikuisille vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temodal-valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temodal-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämistä tai keskeyttämistä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan.

Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$
- yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

a: Samanaikaista hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät: neutrofiilien absoluuttinen määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$; verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC ei-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito – vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerin luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidin annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

<i>Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidi-annos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2-6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

- annostasolla -1 (100 mg/m²) toksisuus ei edelleenkään hyväksyttävää
- sama luokkaa 3 oleva ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua) toistuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklistä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Eriyiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child'in luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö tai minkä tahansa asteinen munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19-78-vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin munuaispuhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, annetaan **vain infuusiona laskimoon**. Sitä ei saa antaa käyttäen muita antoreittejä kuten selkäydinnesteeseen, lihakseen tai ihon alle. Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, voidaan antaa saman laskimolinjan kautta kuin 0,9 % natriumkloridiliuos. Se on yhteensopimaton glukoosin kanssa.

Tarvittava annos temotsolomidia annetaan laskimoon 90 minuutin kestoisena infuusiona infuusiopumppua käyttäen.

Kuten muillakin vastaavanlaisilla kemoterapia-aineilla, varovaisuutta on syytä noudattaa, jotta vältettäisiin ekstravasaatio. Paikallisia pistokohdan reaktioita, jotka olivat enimmäkseen lieviä ja lyhytkestoisia, on raportoitu Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, saaneilla potilailla. Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu pysyviä kudsvaurioita (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Temodal-valmiste on saatavilla myös kovina kapseleina (suun kautta otettavaksi). Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, annettuna 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon on bioekvivalentti kovien kapselien kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektoita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B -viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on havaittu herpeettistä meningoencefaliittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, jotka ovat saaneet temotsolomidia sädehoitoon yhdistettynä, mukaan lukien tapaukset, joissa on annettu samanaikaisesti steroideja.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

Maksavaurioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu temotsolomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet pitää tehdä lähtötilanteessa ennen hoidon aloitusta. Jos niissä ilmenee poikkeavuuksia, lääkärin pitää ennen hoidon aloitusta arvioida hyöty–haitta-suhde sekä fataalin maksan vajaatoiminnan mahdollisuus. Potilaille, jotka saavat lääkettä 42 päivän syklistä, maksan toimintakokeet pitää tehdä uudelleen syklin puolivälissä. Kaikille potilaille maksan toimintakokeet pitää tehdä jokaisen hoitosyklin jälkeen. Lääkärin pitää arvioida hoidon jatkamisen hyöty–haitta-suhde, jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

Hyvin harvoin on havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät erittäin yleisesti temotsolomidihoidon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) pahoinvointia aikaisempien hoitosyklien aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetyille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Täydellinen verenkuvaa tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9/l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Läkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Läkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombosytopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 55,2 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäisessä faasi I:n tutkimuksessa temotsolomidin anto ranitidiinin kanssa ei muuttanut imeytyvän temotsolomidin määrää tai altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H₂-reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvittäisiin temotsolomidin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan tai eliminaatioon. Koska temotsolomidi ei kuitenkaan käy läpi maksametaboliaa ja se sitoutuu vain vähän proteiineihin, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temodal-valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen tulisi lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista kovilla kapseleilla

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

Potilailla, joilla oli uusiutuva tai etenevä gliooma, pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %) olivat tavallisesti luokkaa 1 tai 2 (0–5 oksennuskohtausta 24 tunnin aikana), ja ne joko lievittyivät itsestään tai saatiin hyvin hallintaan antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittänyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetyks, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^j , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

- ^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus
- ^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus
- ^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä
- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombositopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisiä poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosityyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombositopeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombositopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombositopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1 - 2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombositopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombosityyttien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa (ANC < 0,5 x 10⁹/l) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombositopeniaa (< 20 x 10⁹/l) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombositopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombositopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen

5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista iv-valmistemuodolla

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aineesta, liuosta varten, saadaan ekvivalentti temotsolomidiannos ja altistus sekä temotsolomidille että sen aktiiviselle metaboliitille MTIC:lle kuin vastaavasta määrästä Temodal kovia kapseleita (ks. kohta 5.2). Haittavaikutukset, joita raportoitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa laskimoon annettavalla valmistemuodolla (n = 35), mutta joita ei raportoitu kovilla kapseleilla tehdyissä tutkimuksissa, olivat infuusiokohdan reaktioita: kipu, ärsytys, kutina, lämmön tunne, turvotus ja eryteema, kuten myös mustelmat.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinhiiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituihin haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksisiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

Kliininen teho ja turvallisuus

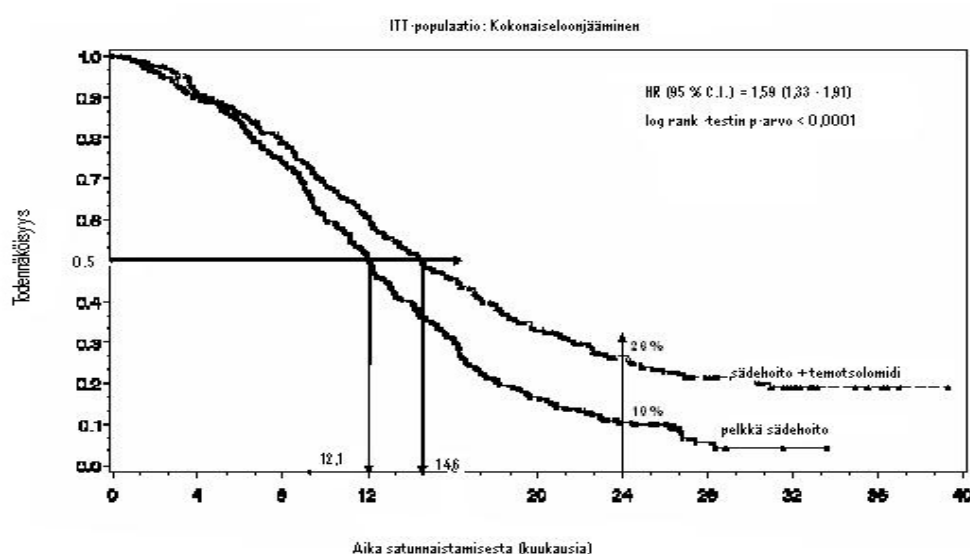
Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150 - 200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 – 5,

enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloönjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33 – 1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloönjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloönjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (WHO:n pistemäärä = 2, $n = 70$). Näillä kokonaiseloönjääminen ja progressioon kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykyaste, Karnofsky performance status [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkitsevästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkitsevästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7-2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = <0,01 - 0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessä faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta otettavan temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) -populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa pääasiassa aktiiviseksi muodoksi, 3-metyyli-(triatseeni-1-yyli)imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleinihapon biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkylaatiosta pääasiassa guaniinin O^6 - ja N^7 -asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat likimain 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli sama kuin temotsolomidin, 1,8 tuntia.

Avoimessa, kaksisuuntaisesti vaihtovuoroisessa bioekvivalenssitutkimuksessa selvitettiin suun kautta otettavan ja laskimoon annettavan temotsolomidin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli primaari keskushermoston maligniteetti. Tutkimuksessa Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, jota annettiin 90 minuutin kestoisena infuusiona, oli bioekvivalentti Temodal kovien kapselien kanssa temotsolomidin ja MTIC:n C_{max} - ja AUC-arvojen suhteen, kun käytettiin annosta 150 mg/m². Keskimääräinen C_{max} -arvo temotsolomidille oli 7,4 µg/ml ja MTIC:lle vastaavasti 320 ng/ml 90 minuutin kestoisen laskimoon annetun infuusion jälkeen. Keskimääräinen AUC(0 → ∞)-arvo temotsolomidille oli 25 µg•h/ml ja MTIC:lle vastaavasti 1004 ng•h/ml.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h - 1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10 - 20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia. ¹⁴C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5 - 10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi kuin aikuispotilaiden, mutta suurin siedetty annos (MTD) oli 1 000 mg/m² per sykli sekä lapsilla että aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymforetikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60 - 100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostaso lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppejä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä

temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakoekokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

Laskimoon annettava lääkemuoto aiheutti paikallista ärsytystä pistokohdassa sekä kaniineilla että rotilla. Ärsytys oli ohimenevää eikä siihen liittynyt pysyvää kudonsvauriota.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Treoniini

Polysorbaatti 80

Natriumsitraatti (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos: Käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu olevan käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 14 tuntia 25 °C:ssa, mukaan lukien infuusioaika.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkasta tyyppin I lasia oleva injektiopullo, joka on suljettu bromobutylikumitulpalla sekä alumiinisinetillä ja persikanväriseellä suojakorkilla. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg temotsolomidia.

Temodal 2,5 mg/ml on saatavana yhden injektiopullon pakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varovaisuutta on noudatettava, kun käsitellään Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten. Käsineiden käyttö ja aseptinen tekniikka on välttämätöntä. Jos Temodal 2,5 mg/ml joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Jokaiseen injektiopulloon sekoitetaan 41 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Näin saadaan liuos, joka sisältää 2,5 mg/ml temotsolomidia. Injektiopulloa pyöritellään varovaisesti, sitä ei saa ravistaa. Liuos tarkastetaan ja jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia, sitä ei tule käyttää. Vedetään enintään 40 ml käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta, tarvittavan kokonaisuuden mukaan, ja siirretään se tyhjiin 250 ml:n infuusiopussiin (PVC tai polyolefiini). Pumpun letku kiinnitetään pussiin, letku puhdistetaan ja korkki laitetaan päälle. Temodal 2,5 mg/ml annetaan **vain** 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, voidaan antaa saman laskimolinjan kautta kuin 0,9 % natriumkloridiliuos. Se on yhteensopimaton glukoosin kanssa.

Koska enempää tietoa ei ole, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai antaa samanaikaisesti saman laskimolinjan kautta.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. tammikuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. tammikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 5 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/001 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/002 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 20 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/003 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/004 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 100 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/005 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/006 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 140 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureksella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/009 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/010 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 180 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/011 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/012 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA 1 PULLO á 5 TAI 20 TEMODAL 250 mg KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/007 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/008 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 5 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 5 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 20 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 20 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 100 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 100 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 140 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 140 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 180 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 180 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 250 mg KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 250 mg kovat kapselit
temosolomidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 5 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/024 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/025 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 20 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 20 mg kovat kapselit
temosolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temosolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/013 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/014 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 100 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisuena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/015 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/016 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 140 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisuena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/017 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/018 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 180 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisuena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/019 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/020 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO, JOSSA 5 TAI 20 TEMODAL 250 mg KOVAA KAPSELIA
YKSITTÄISPAKATTUINA ANNOSPUSSEISSA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia annospusseissa
20 kovaa kapselia annospusseissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/021 (5 kovaa kapselia)
EU/1/98/096/022 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temodal 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 5 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 5 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 20 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 20 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 100 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 100 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 140 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 140 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 180 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 180 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI, JOSSA 1 TEMODAL 250 mg KOVA KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temodal 250 mg kapselit
temozolomidum
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg temotsolomidia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml infuusioliuosta sisältää 2,5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli (E421), treoniini, polysorbaatti 80, natriumsitraatti ja väkevä kloorivetyhappo
pH:n säätöön.
Natrium: katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo 100 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain laskimoon.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine
Vältä kontaktia iholle, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen käytä liuos 14 tunnin kuluessa alle 25°C:ssa, mukaan lukien infuusioaika.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/023

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg temotsolomidia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml infuusioliuosta sisältää 2,5 mg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), treoniini, polysorbaatti 80, natriumsitraatti ja kloorivetyhappo.
Natrium: katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
100 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon, vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine
Vältä kontaktia iholle, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 14 tuntia alle 25°C:ssa, mukaan lukien infuusioaika.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/096/023

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temodal 5 mg kovat kapselit
Temodal 20 mg kovat kapselit
Temodal 100 mg kovat kapselit
Temodal 140 mg kovat kapselit
Temodal 180 mg kovat kapselit
Temodal 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Temodal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temodalia
3. Miten Temodalia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Temodalin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Temodal on ja mihin sitä käytetään

Temodal sisältää lääkeainetta nimeltä temotsolomidi. Se on kasvainten hoitoon tarkoitettu aine.

Temodal on tarkoitettu tietynlaisten aivokasvainten hoitoon:

- aikuisille, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme. Temodal annetaan ensin sädehoidon yhteydessä (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen yksinään (monoterapiavaihe).
- 3-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sekä aikuisille, joilla on pahanlaatuinen gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytooma. Temodal-valmistetta käytetään näiden kasvainten hoitoon, kun niiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temodalia

Älä ota Temodalia

- jos olet allerginen temotsolomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet saanut yliherkkyysoireita dakarbatsiinista (syöpälääke, josta käytetään myös nimeä DTIC). Allergisten reaktioiden merkkejä ovat kutina, hengästyneisyys tai hengityksen vinkuminen, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.
- jos tietynlaisten verisolujesi määrä on huomattavasti alentunut (myelosuppressio), kuten veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä. Nämä verisolut ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan sekä veren normaalissa hytyymisessä. Lääkäri määrää sinulle verikokeen, jotta varmistetaan, että näiden solujen määrä on riittävä ennen hoidon aloitusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Temodalia:

- koska sinua pitää tarkkailla tiiviisti keuhkoinfektion vakavan muodon nimeltään *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen varalta. Jos olet vastikään diagnosoitu potilas (glioblastoma multiforme), saat Temodalia 42 vuorokauden ajan samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Tällöin lääkäri määrää sinulle myös lääkettä estämään tämän tyyppisen keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen.
 - jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti B -virusinfektio. Näin siksi, että Temodal voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen palautumisen jälleen aktiiviseksi, mikä saattaa joissain tapauksissa johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tutkii tarkasti, onko potilaassa havaittavissa merkkejä tästä infektiosta.
 - jos sinulla on alhainen punasolujen (anemia), valkosolujen tai verihiutaleiden määrä tai verenhyytymisongelmia ennen hoidon aloittamista tai niitä kehittyy hoidon aikana. Lääkäri saattaa pienentää lääkannostasi, keskeyttää, lopettaa tai muuttaa hoitoasi. Saatat myös tarvita muuta hoitoa. Joissain tapauksissa Temodal-hoito täytyy lopettaa. Sinulta otetaan hoidon aikana säännöllisesti verikokeita, joiden avulla seurataan Temodalin aiheuttamia haittavaikutuksia verisoluissasi.
 - koska sinulla on pieni riski muihin verisolujen muutoksiin, mukaan lukien leukemia.
 - jos sinulla on pahoinvointia ja/tai oksentelua, jotka ovat yleisiä Temodalin haittavaikutuksia (ks. kohta 4), lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkettä (pahoinvointilääke) ehkäisemään oksentelua.
- Jos oksentelet usein ennen hoidon aloitusta tai sen aikana, kysy lääkäriltä neuvoa, mihin aikaan sinun olisi parasta ottaa Temodalia, kunnes oksentelu saadaan hallintaan. Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta samana päivänä.
- jos sinulla ilmenee kuumetta tai infektiioireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
 - jos olet yli 70-vuotias, saatat olla alttiimpi infektiolle, mustelmille tai verenvuodolle.
 - jos sinulla on ongelmia maksan tai munuaisten toiminnassa, Temodal-annostasi joudutaan ehkä muuttamaan.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 3-vuotiaille lapsille, koska tätä lääkettä ei ole tutkittu siinä ikäryhmässä. Temodalin käytöstä yli 3-vuotiailla lapsilla on vain vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Temodal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Näin sen vuoksi, että sinua ei tule hoitaa Temodalilla raskauden aikana, ellei se lääkärin mielestä ole selkeästi tarpeen.

Temodalia käyttävien **sekä mies- että naispotilaiden** on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä (ks. myös kohta ”Miesten hedelmällisyys” jäljempänä).

Imetys tulee lopettaa Temodal-hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

Temodal saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, eivätkä he saa saattaa kumppaniaan raskaaksi kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. On suositeltavaa kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ottaessasi Temodalia saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai uniseksi. Näin ollen älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita tai pyöräile, kunnes näet, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun (ks. kohta 4).

Temodal sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (eräänlainen sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Temodal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Temodalia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja hoidon kesto

Lääkäri määrittää Temodal-annoksesi. Tämä tapahtuu kokosi (pituus ja paino) mukaan sekä sen mukaan, onko sinulla uusiutuva kasvain ja oletko aiemmin saanut kemoterapiahoitoa.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle muita lääkevalmisteita (pahoinvointilääkkeitä) otettavaksi Temodalia ennen ja/tai sen jälkeen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi tai hillitsemiseksi.

Potilaat, joilla on vastikään diagnosoitu glioblastoma multiforme:

Jos olet vastikään diagnosoitu potilas, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- ensin hoito samanaikaisesti sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe)
- sitten hoito pelkällä Temodalilla (monoterapiavaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temodal-hoitosi annoksella 75 mg/m² (tavanomainen annos). Otat annoksen päivittäin 42 vuorokauden ajan (enintään 49 vuorokautta) samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Temodal-annosta voidaan myöhäistää tai se voidaan lopettaa riippuen veriarvoistasi ja siitä, miten siedät hoidon samanaikaisen vaiheen aikana.

Kun sädehoito loppuu, hoito keskeytetään 4 viikon ajaksi. Näin elimistösi saa mahdollisuuden toipua. Sitten aloitat monoterapiavaiheen.

Monoterapiavaiheen aikana annos ja tapa, jolla otat Temodalia tämän vaiheen aikana, on erilainen.

Lääkäri määrittää tarkan annoksesi. Hoitojaksoja (syklejä) voi olla enintään 6. Jokainen kestää 28 päivää. Otat uuden Temodal-annoksen kerran päivässä yksinään jokaisen hoitosyklin ensimmäisten 5 päivän ajan (”annospäivät”). Ensimmäinen annos on 150 mg/m². Sitten olet 23 päivää ilman Temodalia. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

28. päivän jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Otat jälleen Temodalia kerran päivässä 5 päivän ajan ja sitten olet 23 päivää ilman. Temodal-annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosyklien aikana.

Potilaat, joilla kasvain on uusiutunut tai edennyt (maligni gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma) ja jotka ottavat vain Temodalia:

Temodal-hoitosyklin pituus on 28 päivää.

Otat pelkästään Temodalia kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Päivittäinen annos riippuu siitä, oletko aiemmin saanut kemoterapiaa.

Jos et ole aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temodal-annoksesi on 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temodal-annoksesi on 150 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan.

Sen jälkeen olet 23 päivää ilman Temodalia. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

Päivän 28 jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Saat jälleen Temodalia kerran päivässä 5 päivän ajan ja sen jälkeen olet 23 päivää ilman.

Aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista sinulle tehdään verikokeita, joista ilmenee, pitääkö Temodal-annostasi muuttaa. Riippuen verikokeiden tuloksista lääkäri voi muuttaa seuraavassa hoitosyklissä samaasi annosta.

Miten Temodalia otetaan

Ota sinulle määrätty Temodal-annos kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Ota kapselit tyhjään mahaan, esimerkiksi vähintään tunti ennen aamiaista. Niele kapseli(t) kokonaisuena vesilasillisen kera. Älä avaa, murskaa tai pureskele kapseleita. Jos kapseli rikkoutuu, vältä jauheen joutumista iholle, silmiin tai nenään. Mikäli vahingossa saat jauhetta silmiin tai nenään, huuhtelee alue vedellä.

Riippuen lääkärin määräämästä annoksesta, voit joutua ottamaan kerralla enemmän kuin yhden kapselin, mahdollisesti eri vahvuisia (vaikuttavan aineen määrä milligrammoina). Eri vahvuisilla kapseleilla on eri väriset kansiosat (ks. alla oleva taulukko).

Vahvuus	Kannen väri
Temodal 5 mg kovat kapselit	vihreä
Temodal 20 mg kovat kapselit	keltainen
Temodal 100 mg kovat kapselit	vaaleanpunainen
Temodal 140 mg kovat kapselit	sininen
Temodal 180 mg kovat kapselit	oranssi
Temodal 250 mg kovat kapselit	valkoinen

Varmistu, että ymmärrät ja muistat:

- kuinka monta kapselia sinun tulee ottaa jokaisena annospäivänä. Pyydä, että lääkäri tai farmaseutti kirjoittaa sen paperille (myös väritunnukset).
- mitkä ovat annospäiväsi.

Varmista annoksesi lääkärin kanssa aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista, sillä se voi olla eri kuin aiemmassa hoitosyklissä.

Ota Temodalia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Virheillä annoksen ottamisessa voi olla vakavia terveydellisiä seurauksia.

Jos otat enemmän Temodalia kuin sinun pitäisi

Mikäli vahingossa otat liian monta kapselia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat ottaa Temodalia

Ota unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Mikäli on kulunut jo kokonainen päivä, kysy ohjeet lääkäriltä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista:

- vakava allerginen (yliherkkyys) reaktio (nokkosrokko, hengityksen vinkuminen tai muu hengitysvaikeus)
- kontrolloimaton verenvuoto
- kouristuskohaus
- kuume
- vilunväristykset
- voimakas päänsärky, joka ei mene ohi.

Temodal-hoito saattaa vähentää tietynlaisten verisolujen määrää. Tämä saattaa johtaa herkempään mustelmien muodostumiseen tai verenvuotoon, anemiaan (punasolujen vähyys), kuumeiluun ja heikentyneeseen infektioiden vastustuskykyyn. Verisolujen väheneminen on yleensä lyhytaikaista. Toisinaan se saattaa pitkittyä ja johtaa erittäin vakavaan anemian muotoon (aplastinen anemia). Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisin väliajoin ja päättää, tarvitaanko jotain erityistä hoitoa. Joissain tapauksissa Temodal-annosta täytyy pienentää tai hoito lopettaa.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruokahalun menetys, puhumisvaikeudet, päänsärky
- oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ummetus
- ihottuma, hiustenlähtö
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, suun infektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombositopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen
- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppaustason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuainin muutokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kipeät silmät
- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut
- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen
- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

Melko harvinaiset haettavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- aivoinfektiot (herpeettinen meningoencefaliitti), myös kuolemaan johtavia tapauksia
- haavainfektiot
- uudet tai uudelleen aktivoituneet sytomegalovirusinfektiot
- uudelleen aktivoituneet hepatiitti B -virusinfektiot
- sekundäärinen syöpä, mukaan lukien leukemia
- verisolujen väheneminen (pansytopenia, anemia, leukopenia)
- punaiset läiskät ihon alla
- vesitystauti (diabetes insipidus; oireita ovat lisääntynyt virtsaneritys sekä janon tunne), veren alhainen kaliumtaso
- mielialan vaihtelut, aistiharhat
- osittainen halvaus, hajuaistin muutos
- kuulon heikkeneminen, keskikorvan tulehdus
- sydämentykytys, kuumat aallot
- vatsan turvotus, ulosteenpidätysvaikeus, peräpukamat, suun kuivuminen
- maksatulehdus ja maksavaurio (mukaan lukien kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta), kolestaasi, bilirubiinin määrän lisääntyminen
- rakkulat keholla tai suussa, ihon hilseileminen, ihottuman puhkeaminen, kivulias ihon punoitus, vaikea ihottuma, johon liittyy ihon turvotusta, myös kämmenissä ja jalkapohjissa
- herkistyminen auringonvalolle, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihonvärin muutos
- virtsaamisvaikeudet
- emättimen verenvuoto, emättimen ärsytys, puuttuvat tai runsaat kuukautiset, kipu rinnoissa, seksuaalinen kyvyttömyys
- lihasvärinä, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, jano, häiriö hampaissa
- kuivat silmät.

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän valmisteen turvallisuudesta.

5. Temodalin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pullo

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Annospussi

Säilytä alle 30 °C.

Kerro apteekkiin, mikäli huomaat kapselien ulkonäön olevan poikkeava.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temodal sisältää

Vaikuttava aine on temotsolomidi.

Temodal 5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Temodal 20 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Temodal 100 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Temodal 140 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Temodal 180 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Temodal 250 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Muut aineet ovat:

kapselin sisältö:

vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo (ks. kohta 2 ”Temodal sisältää laktoosia”).

kapselin kuori:

Temodal 5 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E 172), indigokarmiini (E 132),

Temodal 20 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E 172),

Temodal 100 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti, punainen rautaoksidi (E 172),

Temodal 140 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti, indigokarmiini (E 132),

Temodal 180 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172),

Temodal 250 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), natriumlauryylisulfaatti.

merkintämuste:

shellakka, propyleeniglykoli (E 1520), puhdistettu vesi, ammoniumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Temodal 5 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vihreä kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Temodal 20 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön keltainen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Temodal 100 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä läpinäkymätön vaaleanpunainen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Temodal 140 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä sininen kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Temodal 180 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön oranssi kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Temodal 250 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa sekä kansiosa ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella.

Pullo

Suun kautta otettavat kovat kapselit on pakattu 5 tai 20 kapselia sisältäviin ruskeisiin lasipulloihin. Kotelossa on yksi pullo.

Annospussi

Suun kautta otettavat kovat kapselit (kapselit) ovat yksittäispakattuina annospusseissa, jotka on pakattu 5 tai 20 kapselia sisältäviin koteloihin.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Valmistaja: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten temotsolomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Temodal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Temodalia
3. Miten Temodalia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Temodalin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Temodal on ja mihin sitä käytetään

Temodal sisältää lääkeainetta nimeltä temotsolomidi. Se on kasvainten hoitoon tarkoitettu aine.

Temodal on tarkoitettu tietynlaisten aivokasvainten hoitoon:

- aikuisille, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme. Temodal-hoito annetaan sädehoidon yhteydessä (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen yksinään (monoterapia vaihe).
- 3-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sekä aikuisille, joilla on pahanlaatuinen gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma. Temodal-valmistetta käytetään näiden kasvainten hoitoon, kun niiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Temodalia

Älä käytä Temodalia

- jos olet allerginen temotsolomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet saanut yliherkkyysoireita dakarbatsiinista (syöpälääke, josta käytetään myös nimeä DTIC). Allergisten reaktioiden merkkejä ovat kutina, hengästyneisyys tai hengityksen vinkuminen, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.
- jos tietynlaisten verisolujesi määrä on huomattavasti alentunut (myelosuppressio), kuten veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä. Nämä verisolut ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan sekä veren normaalissa hyytymisessä. Lääkäri määrää sinulle verikokeen, jotta varmistutaan, että näiden solujen määrä on riittävä ennen hoidon aloitusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Temodalia:

- koska sinua pitää tarkkailla tiiviisti keuhkoinfektion vakavan muodon nimeltään *Pneumocystis jirovecii* –keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen varalta.
Jos olet vastikään diagnosoitu potilas (glioblastoma multiforme), saat Temodalia 42 vuorokauden ajan samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Tällöin lääkäri määrää sinulle myös lääkettä estämään tämän tyyppisen keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen.
- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti B -virusinfektio. Näin siksi, että Temodal voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen palautumisen jälleen aktiiviseksi, mikä saattaa

- joissain tapauksissa johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tutkii tarkasti, onko potilaassa havaittavissa merkkejä tästä infektiosta.
- jos sinulla on alhainen punasolujen (anemia), valkosolujen ja verihiutaleiden määrä tai verenhyytymisongelmia ennen hoidon aloittamista tai niitä kehittyy hoidon aikana. Lääkäri saattaa pienentää lääkemannostasi, keskeyttää, lopettaa tai muuttaa hoitoasi. Saatat myös tarvita muuta hoitoa. Joissain tapauksissa Temodal-hoito täytyy lopettaa. Sinulta otetaan hoidon aikana säännöllisesti verikokeita, joiden avulla seurataan Temodalin aiheuttamia haittavaikutuksia verisoluissasi.
 - koska sinulla on pieni riski muihin verisolujen muutoksiin, mukaan lukien leukemia.
 - jos sinulla on pahoinvointia ja/tai oksentelua, jotka ovat hyvin yleisiä Temodalin haittavaikutuksia (ks. kohta 4), lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkettä (pahoinvointilääke) ehkäisemään oksentelua.
 - jos sinulla ilmenee kuumetta tai infektiioireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
 - jos olet yli 70-vuotias, saatat olla alttiimpi infektiolle, mustelmille tai verenvuodolle.
 - jos sinulla on ongelmia maksan tai munuaisten toiminnassa, Temodal-annostasi joudutaan ehkä muuttamaan.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 3-vuotiaille lapsille, koska tätä lääkettä ei ole tutkittu siinä ikäryhmässä. Temodalin käytöstä yli 3-vuotiailla lapsilla on vain vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Temodal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Näin sen vuoksi, että sinua ei tule hoitaa Temodalilla raskauden aikana, ellei se lääkärin mielestä ole selkeästi tarpeen.

Temodalia käyttävien **sekä mies- että naispotilaiden** on suositeltavaa huolehtia tehokkaasta ehkäisystä (ks. myös kohta ”Miesten hedelmällisyys” jäljempänä).

Imetys tulee lopettaa Temodal-hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

Temodal saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, eivätkä he saa saattaa kumppaniaan raskaaksi kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. On suositeltavaa kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ottaessasi Temodalia saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai uniseksi. Näin ollen älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita tai pyöräile, kunnes näet, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun (ks. kohta 4).

Temodal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 55,2 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 2,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Temodalia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää Temodal-annoksesi. Tämä tapahtuu kokosi (pituus ja paino) mukaan sekä sen mukaan, onko sinulla uusiutuva kasvain ja oletko aiemmin saanut kemoterapiahoitoa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle muita lääkevalmisteita (pahoinvointilääkkeitä) otettavaksi Temodalia ennen ja/tai sen jälkeen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi tai hillitsemiseksi.

Potilaat, joilla on vastikään diagnosoitu glioblastoma multiforme:

Jos olet vastikään diagnosoitu potilas, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- ensin hoito samanaikaisesti sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe)
- sitten hoito pelkällä Temodalilla (monoterapiavaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temodal-hoitosi annoksella 75 mg/m² (tavanomainen annos). Saat annoksen päivittäin 42 päivän ajan (enintään 49 päivää) samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Temodal-annosta voidaan myöhäistää tai se voidaan lopettaa riippuen veriarvoistasi ja siitä, miten siedät hoidon samanaikaisen vaiheen aikana.

Kun sädehoito loppuu, hoito keskeytetään 4 viikon ajaksi. Näin elimistösi saa mahdollisuuden toipua. Sitten aloitat monoterapiavaiheen.

Monoterapiavaiheen aikana annos ja antotapa, jolla saat Temodalia tämän vaiheen aikana, on erilainen. Lääkäri määrittää tarkan annoksesi.

Hoitojaksoja (syklejä) voi olla enintään 6. Jokainen kestää 28 päivää.

Saat uuden Temodal-annoksen kerran päivässä yksinään jokaisen hoitosyklin ensimmäisten viiden päivän ajan. Ensimmäinen annos on 150 mg/m². Sitten olet 23 päivää ilman Temodalia. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

28. päivän jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Saat jälleen Temodalia kerran päivässä viiden päivän ajan ja sitten olet 23 päivää ilman.

Temodal-annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosykliden aikana.

Potilaat, joilla kasvain on uusiutunut tai edennyt (maligni gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma) ja jotka saavat vain Temodalia:

Temodal-hoitosyklin pituus on 28 päivää.

Saat pelkästään Temodalia kerran päivässä ensimmäisten viiden päivän ajan. Päivittäinen annos riippuu siitä, oletko aiemmin saanut kemoterapiaa.

Jos et ole aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temodal-annoksesi on 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten viiden päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temodal-annoksesi on 150 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten viiden päivän ajan.

Sen jälkeen olet 23 päivää ilman Temodalia. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

Päivän 28 jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Saat jälleen Temodalia kerran päivässä viiden päivän ajan ja sen jälkeen olet 23 päivää ilman.

Aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista sinulle tehdään verikokeita, joista ilmenee, pitääkö Temodal-annostasi muuttaa. Riippuen verikokeiden tuloksista lääkäri voi muuttaa seuraavassa hoitosyklissä samaasi annosta.

Miten Temodal annetaan

Lääkäri antaa sinulle Temodalin tiputuksena laskimoon (infusiona). Tiputus kestää vain noin 90 minuuttia. Muita antokohtia kuin laskimo ei voi käyttää.

Jos käytät enemmän Temodalia kuin sinun pitäisi

Terveystieteiden tutkimuskeskus antaa sinulle tämän lääkevalmisteeseen. Siksi on epätodennäköistä, että saisit Temodalia enemmän kuin pitäisi. Jos niin kuitenkin kävisi, lääkäri tai sairaanhoitaja hoitaa sinua sen mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista:

- vakava allerginen (yliherkkyys) reaktio (nokkosrokko, hengityksen vinkuminen tai muu hengitysvaikeus)
- kontrolloimaton verenvuoto
- kouristuskohtaus
- kuume
- vilunväristykset
- voimakas päänsärky, joka ei mene ohi.

Temodal-hoito saattaa vähentää tietynlaisten verisolujen määrää. Tämä saattaa johtaa herkempään mustelmien muodostumiseen tai verenvuotoon, anemiaan (punasolujen vähyys), kuumeiluun ja heikentyneeseen infektioiden vastustuskykyyn. Verisolujen väheneminen on yleensä lyhytaikaista. Toisinaan se saattaa pitkittyä ja johtaa erittäin vakavaan anemian muotoon (aplastinen anemia). Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisin väliajoin ja päättää, tarvitaanko jotain erityistä hoitoa. Joissain tapauksissa Temodal-annosta täytyy pienentää tai hoito lopettaa.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruokahalun menetys, puhumisvaikeudet, päänsärky
- oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ummetus
- ihottuma, hiustenlähtö
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, suun infektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombosytopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen
- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppaustason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuaistin muutokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kipeät silmät
- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut
- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen

- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- aivoinfektiot (herpeettinen meningoencefaliitti), myös kuolemaan johtavia tapauksia
- haavainfektiot
- uudet tai uudelleen aktivoituneet sytomegalovirusinfektiot
- uudelleen aktivoituneet hepatiitti B -virusinfektiot
- sekundäärinen syöpä, mukaan lukien leukemia
- verisolujen väheneminen (pansytopenia, anemia, leukopenia)
- punaiset läiskät ihon alla
- vesitystauti (diabetes insipidus; oireita ovat lisääntynyt virtsaneritys sekä janon tunne), veren alhainen kaliumtaso
- mielialan vaihtelut, aistiharhat
- osittainen halvaus, hajuaistin muutos
- kuulon heikkeneminen, keskikorvan tulehdus
- sydämentykytys, kuumat aallot
- vatsan turvotus, ulosteenpidätysvaikeus, peräpukamat, suun kuivuminen
- maksatulehdus ja maksavaurio (mukaan lukien kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta), kolestaasi, bilirubiinin määrän lisääntyminen
- rakkulat keholla tai suussa, ihon hilseileminen, ihottuman puhkeaminen, kivulias ihon punoitus, vaikea ihottuma, johon liittyy ihon turvotusta, myös kämmenissä ja jalkapohjissa
- herkistyminen auringonvalolle, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihonvärin muutos
- virtsaamisvaikeudet
- emättimen verenvuoto, emättimen ärsytys, puuttuvat tai runsaat kuukautiset, kipu rinnoissa, seksuaalinen kyvyttömyys
- lihasvärinä, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, jano, häiriö hampaissa
- kuivat silmät.

Temodal infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Yllä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmaantua Temodal infuusiokuiva-aineen, liuosta varten, käytön yhteydessä: kipu, ärsytys, kutina, lämmön tunne, turvotus tai punoitus pistokohdassa, myös mustelmat (hematoomat).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän valmisteiden turvallisuudesta.

5. Temodalin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Kun lääke on käyttövalmis infuusion antoa varten, liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (25 °C) enintään 14 tuntia, mukaan lukien infuusioaika.

Älä käytä käyttökuuntoon saatettua liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temodal sisältää

Vaikuttava aine on temotsolomidi. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg temotsolomidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 2,5 mg temotsolomidia.

Muut aineet ovat mannitoli (E421), treoniini, polysorbaatti 80, natriumsitraatti (pH:n säätöön) ja kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten, on valkoinen jauhe. Temodal on saatavana lasisessa injektiopullossa, jossa on butylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä suojakorkki.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg temotsolomidia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Valmistaja: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Varovaisuutta on noudatettava, kun käsitellään Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten. Käsineiden käyttö ja aseptinen tekniikka on välttämätöntä. Jos Temodal 2,5 mg/ml joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Jokaiseen injektiopulloon sekoitetaan 41 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Näin saadaan liuos, joka sisältää 2,5 mg/ml temotsolomidia. Injektiopulloa pyöritellään varovaisesti, sitä ei saa ravistaa. Liuos tarkastetaan ja jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia, sitä ei tule käyttää. Käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste tulee käyttää 14 tunnin kuluessa, mukaan lukien infusioaika.

Vedetään enintään 40 ml käyttökuntoon saatettua liuosta, tarvittavan kokonaisannoksen mukaan, ja siirretään se tyhjiin 250 ml:n infuusiopussiin (PVC tai polyolefiini). Pumpun letku kiinnitetään pussiin, letku puhdistetaan ja korkki laitetaan päälle. Temodal 2,5 mg/ml annetaan **vain** 90 minuutin kestoisena infusiona laskimoon.

Temodal 2,5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten, voidaan antaa saman laskimolinjan kautta kuin 0,9 % natriumkloridiliuos. Se on yhteensopimaton glukoosin kanssa.

Koska enempää tietoa ei ole, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai antaa samanaikaisesti saman laskimolinjan kautta.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.