I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 132,8 mg veevaba laktoosi.

20 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 182,2 mg veevaba laktoosi.

100 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 175,7 mg veevaba laktoosi.

140 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 246 mg veevaba laktoosi.

180 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 316,3 mg veevaba laktoosi.

250 mg kõvakapslid
Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi (*Temozolomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga kõvakapsel sisaldab 154,3 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

5 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu roheline kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „5 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

20 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu kollane kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „20 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

100 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu roosa kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „100 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

140 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, sinine kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „140 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

180 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu oranž kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „180 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

250 mg kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus ja kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL”, kapslikorpusel on märgistus „250 mg”, Schering-Plough logo ning kaks triipu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temodal on näidustatud:
- täiskasvanud patsientidele esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioteraapiaga (RT) ning järgnevaks monoteraapiaks;
- üle 3-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele pahaloomulise glioomi, nagu näiteks multiformse glioblastoomi või anaplastilise astrotsütoomi raviks, kui haigus on pärast standardravi retsidiveerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temodali tohib ordineerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temodali manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temosolomiidi (TMZ) monoteraapia tsüklit (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m^2 ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse RT-ga (60 Gy manustatuna 30 fraktsioonis). Annust ei soovitata vähendada, kuid iga nädal tuleb otsustada TMZ manustamise edasilükkamise või katkestamise üle, lähtudes hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitest. TMZ-i manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49-päevase perioodi jooksul), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- neutrofiilide koguarv ≥ 1,5 x 10^9/l;
- trombotsüütide arv ≥ 100 x 10^9/l;
- üldise toksilisuse kriteeriumi (*common toxicity criteria,* CTC) mittehematoloogiline toksilisus ≤ 1. aste (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Ravi ajal tuleb iga nädal määrata täisvere analüüs. TMZ-i manustamine tuleb samaaegse faasi ajal ajutiselt katkestada või täielikult lõpetada vastavalt hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitele, mis on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. TMZ-i annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse RT ja TMZ-i korral

Toksilisus	TMZ-i katkestamine[a]	TMZ-i lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	≥ 0,5 ja < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: Samaaegset ravi TMZ-iga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud: neutrofiilide koguarv ≥ 1,5 x 10^9/l; trombotsüütide arv ≥ 100 x 10^9/l; CTC mittehematoloogiline toksilisus ≤ 1. aste (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Monoteraapia faas

Neli nädalat pärast TMZ-i ja RT samaaegse ravifaasi lõpetamist, jätkatakse TMZ-i manustamist kuni 6 monoteraapia tsüklina. Annus 1. (monoteraapia) tsüklis on 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Alates 2. tsüklist suurendatakse annust 200 mg/m^2, kui esimese tsükli ajal jäi CTC mittehematoloogiline toksilisus ≤ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombotsüütide arv on ≥ 100 x 10^9/l. Kui teise tsükli annust ei suurendatud, siis ei tohi seda teha järgmiste tsüklite käigus. Kui annus on kord juba suurendatud, peab see jääma tasemele 200 mg/m^2 ööpäevas iga järgneva tsükli esimeseks 5 päevaks, välja arvatud kui tekib toksilisus. Annuse vähendamised ja lõpetamised monoteraapia faasi ajal tuleb läbi viia vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

Ravi 22. päeval (see on 21 päeva pärast TMZ-i esimest annust) tuleb teha täisvere analüüs. Annust vähendatakse või manustamine katkestatakse vastavalt juhistele tabelis 3.

Tabel 2. TMZ-i annuse tasemed monoteraapias

Annuse tase	TMZ-i annus (mg/m^2/ööpäevas)	Märkused
–1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2…6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

Tabel 3. TMZ-i annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal		
Toksilisus	Vähendada TMZ-i 1 annuse taseme võrra[a]	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	< 1,0 x 10^9/l	vt kommentaari b
Trombotsüütide arv	< 50 x 10^9/l	vt kommentaari b
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 3. aste	CTC 4. aste[b]

a: TMZ-i annuse tasemed on kirjas tabelis 2.
b: TMZ tuleb lõpetada, kui:
- annuse tasemel -1 (100 mg/m^2) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) 3. astmel.

Täiskasvanud ja 3-aastased või vanemad lapsed, kellel esineb taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Ravitsükli kestus on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ-i suukaudselt annuses 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsüklis annuseni 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas, 5 päeva jooksul eeldusel, et puudub hematoloogiline toksilisus (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Lapsed

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ-i ainult taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomi raviks. Kasutamise kogemus sellistel lastel on väga piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). TMZ-i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli TMZ-i farmakokineetika võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksafunktsiooni raske kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ-i manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ-i farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või mis tahes raskusastmega neerukahjustusega patsientidel osutuks vajalikuks annuste vähendamine. Sellele vaatamata tuleb TMZ-i manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs näitab, et vanus ei mõjuta TMZ-i kliirensit 19…78-aastastel patsientidel. Samas tundub, et eakatel patsientidel (> 70-aastastel) on suurenenud neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeoht (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temodali kõvakapslite manustamisel peab patsient olema söömata.

Kapsleid tuleb neelata alla tervelt koos klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada ega närida.

Kui patsient pärast annuse manustamist oksendab, siis teist annust samal päeval ei manustata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus dakarbasiini (DTIC) suhtes.

Raskekujuline müelosupressioon (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oportunistlikud infektsioonid ja infektsioonide reaktivatsioon

TMZ–ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nt *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide reaktivatsiooni (nt B–hepatiidi viirus (HBV), tsütomegaloviirus) (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

Turuletulekujärgselt on temosolomiidi koos kiiritusraviga (sh samaaegselt steroide) saanud patsientidel täheldatud herpeetilist meningoentsefaliiti (sh surmajuhte).

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-i kombineeritult RT-ga, olid eriti disponeeritud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) tekkeriskile. Seetõttu on PJP -vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (vajadusel maksimaalselt 49-päevase) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-i ja RT-d, seda sõltumata lümfotsüütide arvust. Kui tekib lümfopeenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata kuni lümfopeenia paranemiseni ≤ 1. astmeni.

Kui TMZ-i manustatakse pikemaajalise raviskeemi alusel võib PJP esinemissagedus olla kõrgem. Vaatamata sellele tuleb sõltumata kasutatava raviskeemi pikkusest kõiki patsiente, kes saavad TMZ-ravi ning eriti neid patsiente, kes saavad steroide, hoolikalt jälgida PJP tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Täheldatud on HBV reaktivatsioonist põhjustatud hepatiiti, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist B-hepatiidi suhtes positiivse seroloogilise analüüsiga (sealhulgas aktiivse haigusega) patsientidel tuleb konsulteerida maksahaiguse ekspertidega. Ravi ajal tuleb patsiente asjakohaselt jälgida ja käsitleda.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravieelsed maksafunktsiooni näitajad. Kõrvalekallete korral tuleb arstidel enne ravi alustamist TMZ-iga hinnata riski ja kasu suhet, sealhulgas võimalust surmaga lõppeva maksapuudulikkuse tekkeks. 42-päevasel ravikuuril olevatel patsientidel tuleb tsükli keskel korrata maksafunktsiooni analüüse. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida pärast iga ravitsüklit. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmneda mitu nädalat pärast viimast ravi TMZ-iga.

Maliigsused

Samuti on väga harvadel juhtudel täheldatud müelodüsplastilist sündroomi ja sekundaarseid maliigsusi, sealhulgas müeloidset leukeemiat (vt lõik 4.8).

Antiemeetiline ravi

Iiveldus ja oksendamine kaasuvad TMZ-raviga väga sageli.

Enne TMZ-i manustamist või pärast seda võib rakendada antiemeetilist ravi.

Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

Antiemeetilist profülaktikat soovitatakse enne samaaegse faasi esimest annust ja see on tungivalt soovitatav monoteraapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklite kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutuda vajalikuks antiemeetiline ravi.

Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, sealhulgas pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sealhulgas karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombotsüüdid ≥ 100 x 10^9/l. Täisvere analüüs tuleb teha 22. päeval (21 päeva pärast esimest annust) või 48 tunni jooksul sellest päevast alates, samuti on vajalik iganädalane täisvere kontroll kuni neutrofiilide koguarv on > 1,5 x 10^9/l ja trombotsüütide arv > 100 x 10^9/l. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni < 1,0 x 10^9/l, või trombotsüütide arv < 50 x 10^9/l, tuleb järgmises tsüklis annust ühe astme võrra vähendada (vt lõik 4.2). Annuse tasemeteks on 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2. Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m^2.

Lapsed

TMZ-i kasutamise kohta alla 3-aastastel lastel kliinilised kogemused puuduvad. Kogemused vanemate laste ning noorukite osas on väga piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Eakad patsiendid (> 70 aasta vanused)

Eakatel patsientidel esineb nooremate patsientidega võrreldes suurem risk neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeks. Seetõttu tuleb TMZ-i eakatele patsientidele manustada ettevaatlikult.

Naispatsiendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meespatsiendid

TMZ-iga ravitavatel meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust (vt lõik 4.6).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eraldiseisvas I faasi uuringus ei muutunud TMZ-i ja ranitidiini koosmanustamine TMZ-i imendumise määra ega selle aktiivse metaboliidi monometüültriasenoimidasoolkarboksamiidi (MTIC) toimet.

TMZ-i ja toidu koosmanustamine põhjustas C_{max} vähenemise 33% ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemise 9% võrra.
Kuna C_{max} muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temodali manustada ilma toiduta.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetroon, H_2-retseptori antagonistid ja fenobarbitaal. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ-i kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

TMZ-i mõju teiste ravimite metabolismile või eritumisele ei ole uuritud. Sellele vaatamata on TMZ-i toime teiste ravimite farmakokineetikale ebatõenäoline, kuna ta ei metaboliseeru maksas ja seondub valkudega vähesel määral (vt lõik 5.2).

TMZ-i kasutamine kombinatsioonis teiste müelosupressiivsete ravimitega võib suurendada müelosupressiooni tõenäosust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-i annuses 150 mg/m^2, täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temodali ei tohi rasedatele manustada. Kui on vaja kaaluda rasedusaegset kasutamist, siis tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas TMZ eritub rinnapiima; seetõttu tuleb imetamine TMZ-ravi ajal katkestada.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meeste fertiilsus

TMZ võib olla genotoksilise toimega. Seetõttu peavad sellega ravitavad mehed kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning neile tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist. Otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust, sest TMZ-ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ-il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele väsimuse ja unisuse tõttu (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute kogemus

Patsientidel, kes said TMZ ravi kliinilistes uuringutes, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, isutus, peavalu, väsimus, krambihood ja lööve. Enamikust hematoloogilistest kõrvaltoimetest teatati sageli; 3. ja 4. astme laboratoorsete tulemuste esinemissagedus on toodud tabeli 4 järel.

Taastuva või progresseeruva glioomiga patsientidel olid iiveldus (43%) ja oksendamine (36%) tavaliselt 1. või 2. raskusastmega (0...5 oksendamise episoodi 24 tunni jooksul) ning kas iselimiteeruvad või standardse antiemeetilise raviga täielikult ravitavad. Raske iivelduse ja oksendamise esinemissagedus oli 4%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Kliinilistes uuringutes esinenud ja TMZ turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Need kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, vöötohatis, farüngiit[a], suu kandidiaas
Aeg-ajalt:	Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis[†], herpeetiline meningoentsefaliit[†], tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus[†], *herpes simplex*, infektsiooni reaktivatsioon, haavainfektsioon, gastroenteriit[b]
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvajad, sh müeloidne leukeemia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Febriilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia, aneemia
Aeg-ajalt:	Prolongeeritud pantsütopeenia, aplastiline aneemia[†], pantsütopeenia, petehhiad
Immuunsüsteemi häired	
Sage:	Allergiline reaktsioon
Aeg-ajalt:	Anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Cushingi laadne sündroom[c]
Aeg-ajalt:	Magediabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt:	Hüpokaleemia, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Agiteeritus, amneesia, depressioon, ärevus, segasus, unetus
Aeg-ajalt:	Käitumishäire, emotsionaalne labiilsus, hallutsinatsioonid, apaatia

Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Krambihood, hemiparees, afaasia/düsfaasia, peavalu
Sage:	Ataksia, tasakaaluhäire, kognitiivne häire, keskendumishäired, teadvustaseme langus, pearinglus, hüpoesteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia[d], paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemipleegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired
Silma kahjustused	
Sage:	Hemianoopia, hägune nägemine, nägemishäire[e], nägemisvälja defekt, diploopia, silmavalu
Aeg-ajalt:	Nägemisteravuse vähenemine, kuivsilmsus
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Kurtus[f], vertiigo, tinnitus, kõrvavalu[g]
Aeg-ajalt:	Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik
Südame häired	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hemorraagia, kopsuembolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Hingamispuudulikkus[†], interstitsiaalne pneumoniit / pneumoniit, kopsufibroos, nina limaskesta turse
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine
Sage:	Stomatiit, kõhuvalu[h], düspepsia, düsfaagia
Aeg-ajalt:	Kõhupuhitus, roojapidamatus, seedetrakti häire, hemorroidid, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Maksapuudulikkus[†], maksakahjustus, hepatiit, kolestaas, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Lööve, alopeetsia
Sage:	Erüteem, kuiv nahk, kihelus
Aeg-ajalt:	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödeem, multiformne erüteem, erütrodermia, naha eksfoliatsioon, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, eksanteem, dermatiit, suurenenud higistamine, pigmentatsioonihäire
Teadmata:	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Müopaatia, lihasnõrkus, artralgia, seljavalu, lihas-skeleti valu, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sage urineerimine, uriinipidamatus
Aeg-ajalt:	Düsuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Vaginaalne hemorraagia, menorraagia, amenorröa, vaginiit, rinnanäärme valu, impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Väsimus
Sage:	Palavik, gripilaadsed sümptomid, asteenia, halb enesetunne, valu, turse, perifeersed tursed[i]
Aeg-ajalt:	Seisundi ägenemine, külmavärinad, näo turse, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus
Uuringud	
Sage:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine[j], kehakaalu vähenemine, kehakaalu

	suurenemine
Aeg-ajalt:	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Kiirituskahjustus[k]

[a] Hõlmab: farüngiit, nasofarüngeaalne farüngiit, streptokokk-farüngiit
[b] Hõlmab: gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit
[c] Hõlmab: Cushingi laadne sündroom, Cushingi sündroom
[d] Hõlmab: neuropaatia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia
[e] Hõlmab: nägemise halvenemine, silma kahjustus
[f] Hõlmab: kurtus, bilateraalne kurtus, neurosensoorne kurtus, unilateraalne kurtus
[g] Hõlmab: kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas
[h] Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus
[i] Hõlmab: perifeersed tursed, perifeerne paistetus
[j] Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
[k] Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus
[†] Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ-i, annustamist piirav toksilisus. Kui ristuvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud, 8%-l patsientidest. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14%-l TMZ-i saanud patsientidest.

Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Laboratoorsed tulemused

Pahaloomulise glioomi tõttu ravi saanud patsientidel esines 3. või 4. astme trombotsütopeeniat ja neutropeeniat vastavalt 19%-l ja 17%-l juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-iga katkestada vastavalt 8%-l ja 4%-l juhtudest. Müelosupressioon oli prognoositav (tavaliselt mõne esimese tsükli vältel, madalaima tasemega (nadiiriga) 21. päeva ja 28. päeva vahel) ning kiirelt paranev, see tähendab tavaliselt 1...2 nädala jooksul. Kumulatiivse müelosupressiooni kohta tõendeid ei leitud. Trombotsütopeenia esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeenia või leukopeenia esinemine võib suurendada infektsioonide ohtu.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs tehti kliinilise uuringu kohta, kus osales 101 naispatsienti ja 169 meespatsienti, kelle neutrofiilide madalaim tase (nadiir) oli teada ning 110 naispatsienti ja 174 meespatsienti, kelle trombotsüütide madalaim tase oli teada. Esimeses ravitsüklis täheldati naistel 4. astme neutropeenia (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütopeenia ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% *vs.* 5% ning 9% *vs.* 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsüklis 4. astme neutropeeniat 8%-l naistest *vs.* 4%-l meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8%-l naistest *vs.* 3%-l meestest. 288-l esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil läbiviidud uuringus täheldati esimeses ravitsüklis 4. astme neutropeeniat 3%-l naistest *vs.* 0%-l meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1%-l naistest *vs.* 0%-l meestest.

Lapsed

Suukaudset TMZ-i on uuritud ajutüve taastuva glioomiga või taastuva kõrgema astme astrotsütoomiga (3...18-aastastel) lapspatsientidel annustamisrežiimiga, kus ravimit manustati viiel järjestikusel päeval iga 28 päeva järel. Kuigi andmeid on piiratult eeldatakse, et taluvus lastel on sama mis täiskasvanutel. TMZ-i ohutus alla 3-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m^2 (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sealhulgas luuüdi supressioon kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli tõsine ja pikaajaline ning lõppes surmaga. Üleannustamise korral on soovitatav läbi viia hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised alküülivad ained; ATC-kood: L01AX03.

Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidasoolkarboksamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide,* MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O^6-positsioonis ning lisaks ka N^7-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

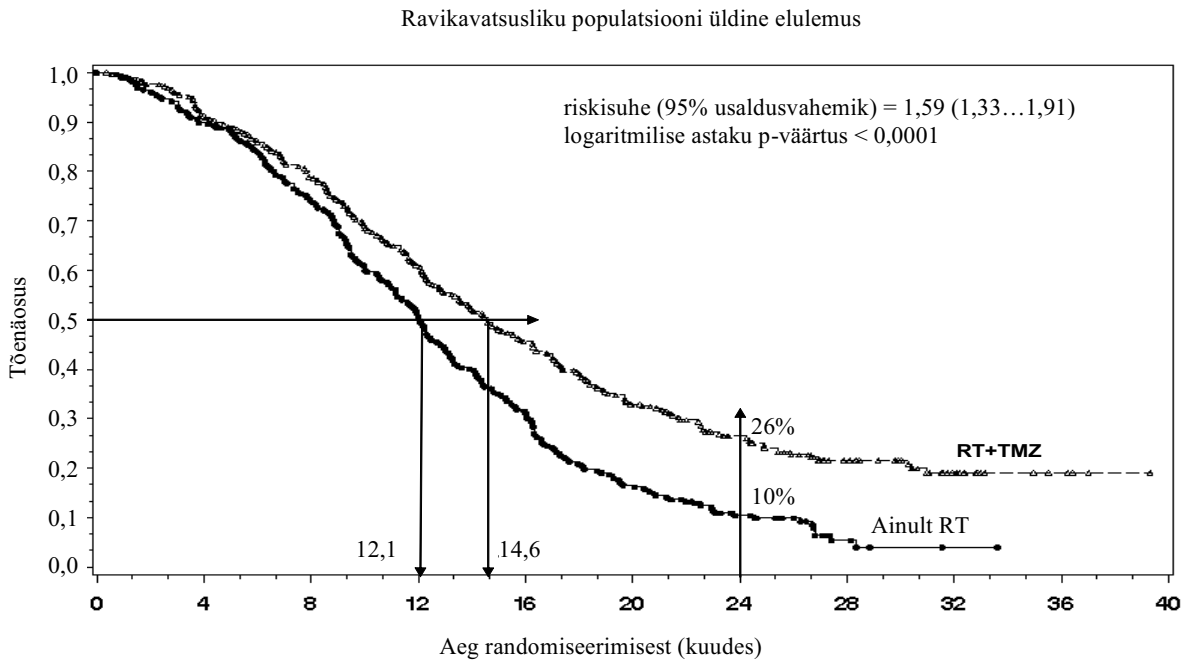
Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saama kas TMZ-i ja RT-d (n = 287) või ainult RT-d (n = 286). Patsiendid, kes said TMZ-i ja RT-d (RT rühm) said samal ajal TMZ-i (75 mg/m^2) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoteraapia TMZ-iga (150…200 mg/m^2) iga 28-päevase tsükli 1...5. päeval kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollrühma patsiendid said ainult RT-d. PJP profülaktika oli vajalik nii RT kui ka TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

TMZ-i manustati elupäästva ravimina järelfaasis 282 patsiendist 161-le (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62-le (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelulemuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik 1,33…1,91) logaritmilise astmega p <0,0001 TMZ-i rühma kasuks. Elulemuse eeldatav tõenäosus 2 aastat või enam (26% *vs.* 10%) on kõrgem RT ja TMZ-i rühmas. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide RT-le

TMZ-i samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ-i monoteraapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonil)

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega *(performance status,* PS) patsientide alamrühmas (WHO PS = 2, n = 70), milles üldine elulemus ja aeg haiguse progressioonini olid sarnased mõlemas uuringurühmas. Siiski, ühtki nimetatud patsientide alamrühmale mittevastuvõetavat riski ei ilmnenud.

<u>*Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom*</u>

Kirurgilise ravi või RT järgselt progresseerunud või retsidiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status*, KPS, Karnofsky jõudlusaste ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-iga läbiviidud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *vs.* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosouureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks progressioonivaba elulemus MRI-uuringu tulemuse või neuroloogilise seisundi halvenemise põhjal. Mittevõrdlevas uuringus oli progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes 19%, keskmine progressioonivaba elulemus oli 2,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 5,4 kuud. Objektiivse ravivastuse määr oli MRI-uuringute põhjal 8%.

Randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus oli TMZ-i 6 kuu progressioonivaba elulemus oluliselt suurem kui prokarbasiinil: vastavalt 21% *vs.* 8% (hii-ruudu p-väärtus = 0,008). Keskmine progressioonivaba elulemus oli vastavalt 2,89 ja 1,88 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,0063). Keskmine elulemus oli TMZ-i ja prokarbasiiniga vastavalt 7,34 ja 5,66 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,33). 6 kuu möödudes oli elus olevate patsientide osakaal TMZ-i rühmas oluliselt suurem (60%) võrreldes prokarbasiini rühmaga (44%) (hii-ruudu p-väärtus = 0,019). Varasema keemiaravi kogemusega patsientidel täheldati kliinilist tulemuslikkust neil, kellel oli KPS ≥ 80.

Nii neuroloogilise staatuse halvenemist kui ka jõudlusastme vähenemist (KPS < 70 või vähemalt 30-punktiline vähenemine) ajas kirjeldavate andmete põhjal olid TMZ-i tulemused võrreldes prokarbasiiniga paremad. Keskmiselt progresseerus haigus nimetatud näitajateni TMZ-i rühmas 0,7…2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmilise astaku p-väärtus = < 0,01...0,03).

Taastuv anaplastiline astrotsütoom

Mitmekeskusega ajas ettesuunatud II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ-i ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsidiveerumisel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 46%. Keskmine progressioonivaba elulemus oli 5,4 kuud. Keskmine üldine elulemus oli 14,6 kuud. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil (n = 162) oli ravivastus tsentraalse retsensendi hinnangul 35% (13 täieliku ja 43 osalise vastusega). 43 patsiendil täheldati haiguse stabiliseerumist. 6-kuuline tüsistustevaba elulemus oli ravikavatsuslikus populatsioonis 44% ja keskmine tüsistustevaba elulemus 4,6 kuud, mis sarnanes progressioonivaba elulemust kirjeldavate tulemustega. Nõuetele vastavas histoloogilise uuringu populatsioonis olid tulemused efektiivsuse osas sarnased. Radioloogiliselt objektiivse vastuse saamine või progressioonivaba staatuse säilitamine oli tugevalt seotud elukvaliteedi säilitamise või paranemisega.

Lapsed

Suu kaudu manustatavat TMZ-i on ajutüve taastuva glioomiga või taastuva raskekujulise astrotsütoomiga lastel (vanus 3…18 aastat) uuritud annustamisskeemiga, kus ravimit manustati 5 ööpäeva jooksul iga 28 ööpäeva järel. TMZ-i talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdrolüüsub spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsub spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks *(5-amino-imidazole-4-carboxamide,* AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC-i tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O^6- ja N^7-positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on vastavalt ligikaudu 2,4% ja 23%. *In vivo* on MTIC-i poolväärtusaeg $t_{1/2}$ sarnane TMZ-i omaga – 1,8 tundi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele imendub TMZ kiiresti – maksimaalne kontsentratsioon võib saabuda juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmine aeg 0,5...1,5 tundi). Pärast ^{14}C-märgistatud TMZ-i suukaudset manustamist oli ^{14}C keskmine eritumine väljaheitega 7 päeva jooksul 0,8%, mis annab tunnistust täielikust imendumisest.

Jaotumine

TMZ-i seondumine plasmavalkudega on vähene (10%...20%), mistõttu eeldatavasti ei esine koostoimeid preparaatidega, mille seondumine plasmavalkudega on suur.

Inimestel läbi viidud positronemissioontomograafia uuringud ja prekliinilised andmed viitavad sellele, et TMZ läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ning on määratav tserebrospinaalvedelikus. Penetratsioon tserebrospinaalvedelikku sedastati ühel patsiendil; TMZ-i ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus oli AUC-i põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomkatsete andmetega.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 1,8 tundi. ^{14}C peamiseks eritusteeks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänu eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg ei olene annusest.

Eripopulatsioonid

Populatsioonil põhineva TMZ-i farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ-i plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubakatarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientide plasma farmakokineetilised profiilid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga.

AUC-i väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanud patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/m^2 tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel viidi läbi ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisuse uurimused. Esmasteks toksilisuse sihtorganiteks olid luuüdi, lümforetikulaarne süsteem, munandid, mao-sooletrakt; suuremate annuste korral (mis olid surmavad 60%...100% uuritud rottidele ja koertele) täheldati reetina taandarengut. Enamik toksilistest toimetest oli pöörduva iseloomuga, välja arvatud isasloomade reproduktiivsüsteemis avaldunud kõrvaltoimed ja reetina taandareng. Sellele vaatamata ei peetud nimetatud leidu kliiniliselt oluliseks, sest reetina taandarengut põhjustavad annused olid surmavad ning samuti ei ole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alkküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksilisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaalrakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaeelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvajate esinemist täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi alküüliva preparaadi kohta väga lühike.

Amesi/salmonella ja inimese perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testid andsid positiivse mutageense tulemuse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

5 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
stearinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat,
kollane raudoksiid (E172),
indigokarmiin (E132).

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),

puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

20 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
steariinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat,
kollane raudoksiid (E172).

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),
puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

100 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
steariinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat,
punane raudoksiid (E172).

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),
puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

140 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
steariinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat,
indigokarmiin (E132).

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),
puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

180 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
steariinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat,
kollane raudoksiid (E172),
punane raudoksiid (E172).

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),
puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

250 mg kõvakapslid
Kapsli sisu:
veevaba laktoos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat,
viinhape,
steariinhape.

Kapsli kest:
želatiin,
titaandioksiid (E171),
naatriumlaurüülsulfaat.

Trükitint:
šellak,
propüleenglükool (E1520),
puhastatud vesi,
ammooniumhüdroksiid,
kaaliumhüdroksiid,
must raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotikesed on valmistatud lineaarsest madala tihedusega polüetüleenist (sisemine kiht), alumiiniumist ja polüetüleentereftalaadist.
Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit ja väljastatakse kartongkarbis.
Karp sisaldab 5 või 20 eraldi kotikestes kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsleid mitte avada. Kapsli kahjustumisel vältida selles sisalduva pulbri sattumist nahale või limaskestale. Temodali kokkupuutumisel naha või limaskestaga pesta vastavat piirkonda kohe ning põhjalikult seebi ja veega.

Patsientidel tuleb soovitada hoida kapsleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lastele surmav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<u>5 mg kõvakapslid</u>
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

<u>20 mg kõvakapslid</u>
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

<u>100 mg kõvakapslid</u>
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

<u>140 mg kõvakapslid</u>

EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. jaanuar 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg temosolomiidi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml infusioonilahust 2,5 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Iga viaal sisaldab 55,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temodal on näidustatud:
- täiskasvanud patsientidele esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioteraapiaga (RT) ning järgnevaks monoteraapiaks;
- üle 3-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele pahaloomulise glioomi nagu näiteks multiformse glioblastoomi või anaplastilise astrotsütoomi raviks, kui haigus on pärast standardravi retsidiveerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temodali tohib ordineerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temodali manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temosolomiidi (TMZ) monoteraapia tsüklit (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse annuses 75 mg/m^2 ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse RT-ga (60 Gy manustatuna 30 fraktsioonis). Annust ei soovitata vähendada, kuid iga nädal tuleb otsustada TMZ manustamise edasilükkamise või katkestamise üle, lähtudes hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitest. TMZ-i manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49-päevase perioodi jooksul), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:
- neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9$/l;
- trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9$/l;

- üldise toksilisuse kriteeriumi (*common toxicity criteria,* CTC) mittehematoloogiline toksilisus ≤ 1. aste (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Ravi ajal tuleb iga nädal määrata täisvere analüüs. TMZ-i manustamine tuleb samaaegse faasi ajal ajutiselt katkestada või täielikult lõpetada vastavalt hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitele, mis on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. TMZ-i annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse RT ja TMZ-i korral		
Toksilisus	TMZ-i katkestamine[a]	TMZ-i lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	≥ 0,5 ja < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: Samaaegset ravi TMZ-iga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud: neutrofiilide koguarv ≥ 1,5 x 10^9/l; trombotsüütide arv ≥ 100 x 10^9/l; CTC mittehematoloogiline toksilisus ≤ 1. aste (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Monoteraapia faas

Neli nädalat pärast TMZ-i ja RT samaaegse ravifaasi lõpetamist, jätkatakse TMZ-i manustamist kuni 6 monoteraapia tsüklina. Annus 1. (monoteraapia) tsüklis on 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Alates 2. tsüklist suurendatakse annust 200 mg/m^2, kui esimese tsükli ajal jäi CTC mittehematoloogiline toksilisus ≤ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombotsüütide arv on ≥ 100 x 10^9/l. Kui teise tsükli annust ei suurendatud, siis ei tohi seda teha järgmiste tsüklite käigus. Kui annus on kord juba suurendatud, peab see jääma tasemele 200 mg/m^2 ööpäevas iga järgneva tsükli esimeseks 5 päevaks, välja arvatud kui tekib toksilisus. Annuse vähendamised ja lõpetamised monoteraapia faasi ajal tuleb läbi viia vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

Ravi 22. päeval (see on 21 päeva pärast TMZ-i esimest annust) tuleb teha täisvere analüüs. Annust vähendatakse või manustamine katkestatakse vastavalt juhistele tabelis 3.

Tabel 2. TMZ-i annuse tasemed monoteraapias		
Annuse tase	TMZ-i annus (mg/m^2/ööpäevas)	Märkused
–1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2…6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

Tabel 3. TMZ-i annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal		
Toksilisus	Vähendada TMZ-i 1 annuse taseme võrra[a]	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	< 1,0 x 10^9/l	vt kommentaari b
Trombotsüütide arv	< 50 x 10^9/l	vt kommentaari b
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 3. aste	CTC 4. aste[b]

a: TMZ-i annuse tasemed on kirjas tabelis 2.

b: TMZ tuleb lõpetada, kui:

- annuse tasemel -1 (100 mg/m^2) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) 3. astmel.

Täiskasvanud ja 3-aastased või vanemad lapsed, kellel esineb taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Ravitsükli kestus on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ-i annuses 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus

(kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsüklis annuseni 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas, 5 päeva jooksul eeldusel, et puudub hematoloogiline toksilisus (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Lapsed

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ-i ainult taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomi raviks. Kasutamise kogemus sellistel lastel on väga piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). TMZ-i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli TMZ-i farmakokineetika võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksafunktsiooni raske kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ-i manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ-i farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või mis tahes raskusastmega neerukahjustusega patsientidel osutuks vajalikuks annuste vähendamine. Sellele vaatamata tuleb TMZ-i manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs näitab, et vanus ei mõjuta TMZ-i kliirensit 19…78-aastastel patsientidel. Samas tundub, et eakatel patsientidel (> 70-aastastel) on suurenenud neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeoht (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit tohib manustada **ainult intravenoosse infusioonina**. Seda **ei tohi** manustada mingi muu manustamistee kaudu, näiteks intratekaalselt, intramuskulaarselt või subkutaanselt. Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit võib manustada koos 0,9%-lise naatriumkloriidi lahusega sama veenitee kaudu. See on kokkusobimatu dekstroosi lahustega.

TMZ-i sobiv annus tuleb intravenoosselt pumba abil infundeerida 90-minutilise perioodi jooksul.

Nagu teiste sarnaste kemoterapeutikumidega, tuleb olla ettevaatlik, et ravim ei satuks veresoonest väljapoole. Patsientidel, kellele manustati Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit, on täheldatud süstekoha paikseid kõrvaltoimeid, mis olid enamasti kerged ja lühiajalised. Prekliinilistes uuringutes püsivat koekahjustust ei täheldatud (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Temodal on saadaval ka kõvakapslina (suukaudseks kasutamiseks). Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit manustatakse intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul ja see on kõvakapsliga bioekvivalentne (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus dakarbasiini (DTIC) suhtes.

Raskekujuline müelosupressioon (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oportunistlikud infektsioonid ja infektsioonide reaktivatsioon

TMZ–ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nt *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide reaktivatsiooni (nt B–hepatiidi viirus (HBV), tsütomegaloviirus) (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

Turuletulekujärgselt on temosolomiidi koos kiiritusraviga (sh samaaegselt steroide) saanud patsientidel täheldatud herpeetilist meningoentsefaliiti (sh surmajuhte).

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-i kombineeritult RT-ga, olid eriti disponeeritud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) tekkeriskile. Seetõttu on PJP -vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (vajadusel maksimaalselt 49-päevase) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-i ja RT-d, seda sõltumata lümfotsüütide arvust. Kui tekib lümfopeenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata kuni lümfopeenia paranemiseni ≤ 1. astmeni.

Kui TMZ-i manustatakse pikemaajalise raviskeemi alusel võib PJP esinemissagedus olla kõrgem. Vaatamata sellele tuleb sõltumata kasutatava raviskeemi pikkusest kõiki patsiente, kes saavad TMZ-ravi ning eriti neid patsiente, kes saavad steroide, hoolikalt jälgida PJP tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Täheldatud on HBV reaktivatsioonist põhjustatud hepatiiti, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist B-hepatiidi suhtes positiivse seroloogilise analüüsiga (sealhulgas aktiivse haigusega) patsientidel tuleb konsulteerida maksahaiguse ekspertidega. Ravi ajal tuleb patsiente asjakohaselt jälgida ja käsitleda.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravieelsed maksafunktsiooni näitajad. Kõrvalekallete korral tuleb arstidel enne ravi alustamist TMZ-iga hinnata riski ja kasu suhet, sealhulgas võimalust surmaga lõppeva maksapuudulikkuse tekkeks. 42-päevasel ravikuuril olevatel patsientidel tuleb tsükli keskel korrata maksafunktsiooni analüüse. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida pärast iga ravitsüklit. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmneda mitu nädalat pärast viimast ravi TMZ-iga.

Maliigsused

Samuti on väga harvadel juhtudel täheldatud müelodüsplastilist sündroomi ja sekundaarseid maliigsusi, sealhulgas müeloidset leukeemiat (vt lõik 4.8).

Antiemeetiline ravi

Iiveldus ja oksendamine kaasuvad TMZ-raviga väga sageli.
Enne TMZ-i manustamist või pärast seda võib rakendada antiemeetilist ravi.

Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

Antiemeetilist profülaktikat soovitatakse enne samaaegse faasi esimest annust ja see on tungivalt soovitatav monoteraapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklite kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutuda vajalikuks antiemeetiline ravi.

Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, sealhulgas pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sealhulgas karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombotsüüdid ≥ 100 x 10^9/l. Täisvere analüüs tuleb teha 22. päeval (21 päeva pärast esimest annust) või 48 tunni jooksul sellest päevast alates, samuti on vajalik iganädalane täisvere kontroll kuni neutrofiilide koguarv on > 1,5 x 10^9/l ja trombotsüütide arv > 100 x 10^9/l. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni < 1,0 x 10^9/l, või trombotsüütide arv < 50 x 10^9/l, tuleb järgmises tsüklis annust ühe astme võrra vähendada (vt lõik 4.2). Annuse tasemeteks on 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2. Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m^2.

Lapsed

TMZ-i kasutamise kohta alla 3-aastastel lastel kliinilised kogemused puuduvad. Kogemused vanemate laste ning noorukite osas on väga piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Eakad patsiendid (> 70 aasta vanused)

Eakatel patsientidel esineb nooremate patsientidega võrreldes suurem risk neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeks. Seetõttu tuleb TMZ-i eakatele patsientidele manustada ettevaatlikult.

Naispatsiendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meespatsiendid

TMZ-iga ravitavatel meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust (vt lõik 4.6).

Naatrium

Ravim sisaldab 55,2 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eraldiseisvas I faasi uuringus ei muutunud TMZ-i ja ranitidiini koosmanustamine TMZ-i imendumise määra ega selle aktiivse metaboliidi monometüültriasenoimidasoolkarboksamiidi (MTIC) toimet.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetroon, H_2-retseptori antagonistid ja fenobarbitaal. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ-i kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

TMZ-i mõju teiste ravimite metabolismile või eritumisele ei ole uuritud. Sellele vaatamata on TMZ-i toime teiste ravimite farmakokineetikale ebatõenäoline, kuna ta ei metaboliseeru maksas ja seondub valkudega vähesel määral (vt lõik 5.2).

TMZ-i kasutamine kombinatsioonis teiste müelosupressiivsete ravimitega võib suurendada müelosupressiooni tõenäosust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-i annuses 150 mg/m^2, täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temodali ei tohi rasedatele manustada. Kui on vaja kaaluda rasedusaegset kasutamist, siis tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas TMZ eritub rinnapiima; seetõttu tuleb imetamine TMZ-ravi ajal katkestada.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meeste fertiilsus

TMZ võib olla genotoksilise toimega. Seetõttu peavad sellega ravitavad mehed kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning neile tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist. Otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust, sest TMZ-ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ-il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele väsimuse ja unisuse tõttu (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõvakapslitega saadud kliiniline kogemus

Patsientidel, kes said TMZ ravi kliinilistes uuringutes, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, isutus, peavalu, väsimus, krambihood ja lööve. Enamikust hematoloogilistest kõrvaltoimetest teatati sageli; 3. ja 4. astme laboratoorsete tulemuste esinemissagedus on toodud tabeli 4 järel.

Taastuva või progresseeruva glioomiga patsientidel olid iiveldus (43%) ja oksendamine (36%) tavaliselt 1. või 2. raskusastmega (0...5 oksendamise episoodi 24 tunni jooksul) ning kas iselimiteeruvad või standardse antiemeetilise raviga täielikult ravitavad. Raske iivelduse ja oksendamise esinemissagedus oli 4%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Kliinilistes uuringutes esinenud ja TMZ turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Need kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, vöötohatis, farüngiit[a], suu kandidiaas
Aeg-ajalt:	Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis[†], herpeetiline meningoentsefaliit[†], tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus[†], *herpes simplex*, infektsiooni reaktivatsioon, haavainfektsioon, gastroenteriit[b]
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvajad, sh müeloidne leukeemia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Febriilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia, aneemia
Aeg-ajalt:	Prolongeeritud pantsütopeenia, aplastiline aneemia[†], pantsütopeenia, petehhiad
Immuunsüsteemi häired	
Sage:	Allergiline reaktsioon
Aeg-ajalt:	Anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Cushingi laadne sündroom[c]
Aeg-ajalt:	Magediabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt:	Hüpokaleemia, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Agiteeritus, amneesia, depressioon, ärevus, segasus, unetus
Aeg-ajalt:	Käitumishäire, emotsionaalne labiilsus, hallutsinatsioonid, apaatia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Krambihood, hemiparees, afaasia/düsfaasia, peavalu
Sage:	Ataksia, tasakaaluhäire, kognitiivne häire, keskendumishäired, teadvustaseme langus, pearinglus, hüpoesteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia[d], paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemipleegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired
Silma kahjustused	
Sage:	Hemianoopia, hägune nägemine, nägemishäire[e], nägemisvälja defekt, diploopia, silmavalu
Aeg-ajalt:	Nägemisteravuse vähenemine, kuivsilmsus
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Kurtus[f], vertiigo, tinnitus, kõrvavalu[g]
Aeg-ajalt:	Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik
Südame häired	

Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hemorraagia, kopsuembolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Hingamispuudulikkus[†], interstitsiaalne pneumoniit / pneumoniit, kopsufibroos, nina limaskesta turse
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine
Sage:	Stomatiit, kõhuvalu[h], düspepsia, düsfaagia
Aeg-ajalt:	Kõhupuhitus, roojapidamatus, seedetrakti häire, hemorroidid, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Maksapuudulikkus[†], maksakahjustus, hepatiit, kolestaas, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Lööve, alopeetsia
Sage:	Erüteem, kuiv nahk, kihelus
Aeg-ajalt:	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödeem, multiformne erüteem, erütrodermia, naha eksfoliatsioon, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, eksanteem, dermatiit, suurenenud higistamine, pigmentatsioonihäire
Teadmata:	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Müopaatia, lihasnõrkus, artralgia, seljavalu, lihas-skeleti valu, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sage urineerimine, uriinipidamatus
Aeg-ajalt:	Düsuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Vaginaalne hemorraagia, menorraagia, amenorröa, vaginiit, rinnanäärme valu, impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Väsimus
Sage:	Palavik, gripilaadsed sümptomid, asteenia, halb enesetunne, valu, turse, perifeersed tursed[i]
Aeg-ajalt:	Seisundi ägenemine, külmavärinad, näo turse, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus
Uuringud	
Sage:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine[j], kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt:	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Kiirituskahjustus[k]

[a] Hõlmab: farüngiit, nasofarüngeaalne farüngiit, streptokokk-farüngiit
[b] Hõlmab: gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit
[c] Hõlmab: Cushingi laadne sündroom, Cushingi sündroom
[d] Hõlmab: neuropaatia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia
[e] Hõlmab: nägemise halvenemine, silma kahjustus
[f] Hõlmab: kurtus, bilateraalne kurtus, neurosensoorne kurtus, unilateraalne kurtus
[g] Hõlmab: kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas
[h] Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus
[i] Hõlmab: perifeersed tursed, perifeerne paistetus
[j] Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
[k] Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus
[†] Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ-i, annustamist piirav toksilisus. Kui ristuvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud, 8%-l patsientidest. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14%-l TMZ-i saanud patsientidest.

Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Laboratoorsed tulemused

Pahaloomulise glioomi tõttu ravi saanud patsientidel esines 3. või 4. astme trombotsütopeeniat ja neutropeeniat vastavalt 19%-l ja 17%-l juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-iga katkestada vastavalt 8%-l ja 4%-l juhtudest. Müelosupressioon oli prognoositav (tavaliselt mõne esimese tsükli vältel, madalaima tasemega (nadiiriga) 21. päeva ja 28. päeva vahel) ning kiirelt paranev, see tähendab tavaliselt 1...2 nädala jooksul. Kumulatiivse müelosupressiooni kohta tõendeid ei leitud. Trombotsütopeenia esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeenia või leukopeenia esinemine võib suurendada infektsioonide ohtu.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs tehti kliinilise uuringu kohta, kus osales 101 naispatsienti ja 169 meespatsienti, kelle neutrofiilide madalaim tase (nadiir) oli teada ning 110 naispatsienti ja 174 meespatsienti, kelle trombotsüütide madalaim tase oli teada. Esimeses ravitsüklis täheldati naistel 4. astme neutropeenia (neutrofiilide koguarv < 0,5 x 10^9/l) ning trombotsütopeenia (< 20 x 10^9/l) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% *vs.* 5% ning 9% *vs.* 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsüklis 4. astme neutropeeniat 8%-l naistest *vs.* 4%-l meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8%-l naistest *vs.* 3%-l meestest. 288-l esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil läbiviidud uuringus täheldati esimeses ravitsüklis 4. astme neutropeeniat 3%-l naistest *vs.* 0%-l meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1%-l naistest *vs.* 0%-l meestest.

Lapsed

Suukaudset TMZ-i on uuritud ajutüve taastuva glioomiga või taastuva kõrgema astme astrotsütoomiga (3...18-aastastel) lapspatsientidel annustamisrežiimiga, kus ravimit manustati viiel järjestikusel päeval iga 28 päeva järel. Kuigi andmeid on piiratult eeldatakse, et taluvus lastel on sama mis täiskasvanutel. TMZ-i ohutus alla 3-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Intravenoossel manustamisel kliinilistes uuringutes saadud kogemus

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber annab TMZ-i annuse ja ekspositsiooni nii TMZ-ile kui ka selle aktiivsele metaboliidile MTIC-ile, mis on ekvivalentsed Temodali kõvakapslite manustamisel täheldatuga (vt lõik 5.2). Kõrvaltoimeteks, mida täheldati kahes intravenoosselt manustatava ravimvormiga läbi viidud uuringus (n = 35), kuid mitte uuringutes, kus kasutati kõvakapsleid, olid süstekoha reaktsioonid valu, ärritus, kihelus, soojustunne, turse ja erüteem ning verevalum.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m^2 (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sealhulgas luuüdi supressioon kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli tõsine ja pikaajaline ning lõppes surmaga. Üleannustamise korral on soovitatav läbi viia hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised alküülivad ained; ATC-kood: L01AX03.

Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidasoolkarboksamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide,* MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O^6-positsioonis ning lisaks ka N^7-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

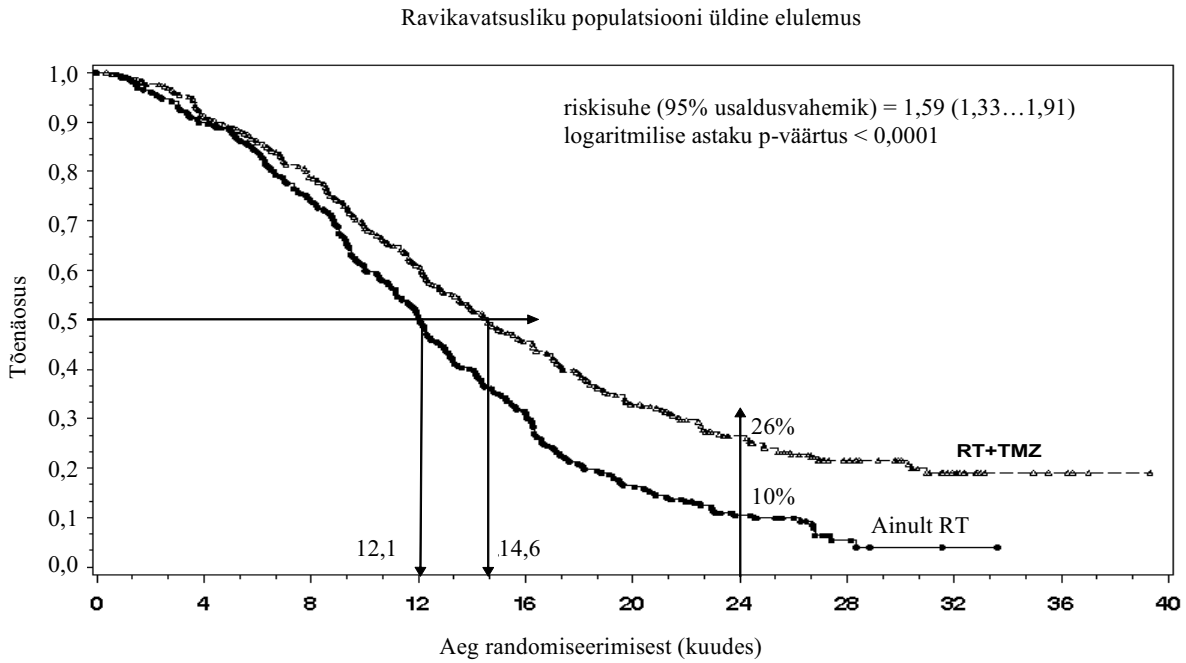
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saama kas TMZ-i ja RT-d (n = 287) või ainult RT-d (n = 286). Patsiendid, kes said TMZ-i ja RT-d (RT rühm) said samal ajal TMZ-i (75 mg/m^2) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoteraapia TMZ-iga (150…200 mg/m^2) iga 28-päevase tsükli 1...5. päeval kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollrühma patsiendid said ainult RT-d. PJP profülaktika oli vajalik nii RT kui ka TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

TMZ-i manustati elupäästva ravimina järelfaasis 282 patsiendist 161-le (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62-le (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelulemuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik 1,33…1,91) logaritmilise astmega p <0,0001 TMZ-i rühma kasuks. Elulemuse eeldatav tõenäosus 2 aastat või enam (26% *vs.* 10%) on kõrgem RT ja TMZ-i rühmas. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide RT-le TMZ-i samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ-i monoteraapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonil)

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega *(performance status,* PS) patsientide alamrühmas (WHO PS = 2, n = 70), milles üldine elulemus ja aeg haiguse progressioonini olid sarnased mõlemas uuringurühmas. Siiski, ühtki nimetatud patsientide alamrühmale mittevastuvõetavat riski ei ilmnenud.

Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Kirurgilise ravi või RT järgselt progresseerunud või retsidiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status*, KPS, Karnofsky jõudlusaste ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-iga läbiviidud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *vs.* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosouureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks progressioonivaba elulemus MRI-uuringu tulemuse või neuroloogilise seisundi halvenemise põhjal. Mittevõrdlevas uuringus oli progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes 19%, keskmine progressioonivaba elulemus oli 2,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 5,4 kuud. Objektiivse ravivastuse määr oli MRI-uuringute põhjal 8%.

Randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus oli TMZ-i 6 kuu progressioonivaba elulemus oluliselt suurem kui prokarbasiinil: vastavalt 21% *vs.* 8% (hii-ruudu p-väärtus = 0,008). Keskmine progressioonivaba elulemus oli vastavalt 2,89 ja 1,88 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,0063). Keskmine elulemus oli TMZ-i ja prokarbasiiniga vastavalt 7,34 ja 5,66 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,33). 6 kuu möödudes oli elus olevate patsientide osakaal TMZ-i rühmas oluliselt suurem (60%) võrreldes prokarbasiini rühmaga (44%) (hii-ruudu p-väärtus = 0,019). Varasema keemiaravi kogemusega patsientidel täheldati kliinilist tulemuslikkust neil, kellel oli KPS ≥ 80.

Nii neuroloogilise staatuse halvenemist kui ka jõudlusastme vähenemist (KPS < 70 või vähemalt 30-punktiline vähenemine) ajas kirjeldavate andmete põhjal olid TMZ-i tulemused võrreldes prokarbasiiniga paremad. Keskmiselt progresseerus haigus nimetatud näitajateni TMZ-i rühmas 0,7…2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmilise astaku p-väärtus = < 0,01...0,03).

Taastuv anaplastiline astrotsütoom

Mitmekeskusega ajas ettesuunatud II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ-i ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsidiveerumisel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 46%. Keskmine progressioonivaba elulemus oli 5,4 kuud.

Keskmine üldine elulemus oli 14,6 kuud. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil (n = 162) oli ravivastus tsentraalse retsensendi hinnangul 35% (13 täieliku ja 43 osalise vastusega). 43 patsiendil täheldati haiguse stabiliseerumist. 6-kuuline tüsistustevaba elulemus oli ravikavatsuslikus populatsioonis 44% ja keskmine tüsistustevaba elulemus 4,6 kuud, mis sarnanes progressioonivaba elulemust kirjeldavate tulemustega. Nõuetele vastavas histoloogilise uuringu populatsioonis olid tulemused efektiivsuse osas sarnased. Radioloogiliselt objektiivse vastuse saamine või progressioonivaba staatuse säilitamine oli tugevalt seotud elukvaliteedi säilitamise või paranemisega.

Lapsed

Suu kaudu manustatavat TMZ-i on ajutüve taastuva glioomiga või taastuva raskekujulise astrotsütoomiga lastel (vanus 3…18 aastat) uuritud annustamisskeemiga, kus ravimit manustati 5 ööpäeva jooksul iga 28 ööpäeva järel. TMZ-i talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdrolüüsub spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsub spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks *(5-amino-imidazole-4-carboxamide,* AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC-i tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O^6- ja N^7-positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on vastavalt ligikaudu 2,4% ja 23%. *In vivo* on MTIC-i poolväärtusaeg $t_{1/2}$ sarnane TMZ-i omaga – 1,8 tundi.

Avatud kahesuunalises ristuvas suukaudse ja intravenoosse TMZ-i farmakokineetika bioekvivalentsuse uuringus patsientidel, kellel esinesid esmased kesknärvisüsteemi maliigsused, leiti, et 90 minuti jooksul manustatuna oli Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber TMZ-i ja MTIC-i C_{max}-i ja AUC-i poolest bioekvivalentne Temodali kõvakapslitega, mida manustati annuses 150 mg/m^2. TMZ-i ja MTIC-i keskmised C_{max}-i väärtused olid pärast 90 minutilist intravenoosset infusiooni vastavalt 7,4 µg/ml ja 320 ng/ml. TMZ-i ja MTIC-i keskmised AUC-i ($0 \rightarrow \infty$) väärtused olid vastavalt 25 µg•h/ml ja 1004 ng•h/ml.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele imendub TMZ kiiresti – maksimaalne kontsentratsioon võib saabuda juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmine aeg 0,5...1,5 tundi). Pärast ^{14}C-märgistatud TMZ-i suukaudset manustamist oli ^{14}C keskmine eritumine väljaheitega 7 päeva jooksul 0,8%, mis annab tunnistust täielikust imendumisest.

Jaotumine

TMZ-i seondumine plasmavalkudega on vähene (10%...20%), mistõttu eeldatavasti ei esine koostoimeid preparaatidega, mille seondumine plasmavalkudega on suur.

Inimestel läbi viidud positronemissioontomograafia uuringud ja prekliinilised andmed viitavad sellele, et TMZ läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ning on määratav tserebrospinaalvedelikus. Penetratsioon tserebrospinaalvedelikku sedastati ühel patsiendil; TMZ-i ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus oli AUC-i põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomkatsete andmetega.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 1,8 tundi. ^{14}C peamiseks eritusteeks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänu eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg ei olene annusest.

Eripopulatsioonid

Populatsioonil põhineva TMZ-i farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ-i plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubakatarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientide plasma farmakokineetilised profiilid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga.

AUC-i väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanud patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/m^2 tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel viidi läbi ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisuse uurimused. Esmasteks toksilisuse sihtorganiteks olid luuüdi, lümforetikulaarne süsteem, munandid, mao-sooletrakt; suuremate annuste korral (mis olid surmavad 60%...100% uuritud rottidele ja koertele) täheldati reetina taandarengut. Enamik toksilistest toimetest oli pöörduva iseloomuga, välja arvatud isasloomade reproduktiivsüsteemis avaldunud kõrvaltoimed ja reetina taandareng. Sellele vaatamata ei peetud nimetatud leidu kliiniliselt oluliseks, sest reetina taandarengut põhjustavad annused olid surmavad ning samuti ei ole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alkküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksilisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaalrakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaeelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvajate esinemist täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi alküüliva preparaadi kohta väga lühike.

Amesi/salmonella ja inimese perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testid andsid positiivse mutageense tulemuse.

Intravenoosse ravimi manustamine põhjustas süstekoha ärritust nii küülikutel kui ka rottidel. Ärritus oli mööduv ja seda ei seostatud püsiva koekahjustusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Treoniin
Polüsorbaat 80
Naatriumtsitraat (pH reguleerimiseks)
Kontsentreeritud soolhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: pärast lahustamist on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust näidatud 14 tunni jooksul temperatuuril 25 °C, sealhulgas infusiooni aeg.
Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravim kohe pärast avamist ära kasutada. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, vastutab ravimi säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ning tavaliselt ei tohi need ületada 24 tundi temperatuuril 2…8 °C, välja arvatud juhul, kui lahuse ettevalmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvusetust I tüüpi klaasist viaalid, millel on bromobutüülkummist kork ja alumiiniumist kate koos virsikuvärvi kergesti eemaldatava kaanega. Iga viaal sisaldab 100 mg TMZ-i.

Temodal 2,5 mg/ml on saadaval pakkides, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbri käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik. Kasutada tuleb kaitsekindaid ja aseptilist tehnikat. Kui Temodal 2,5 mg/ml puutub kokku naha või limaskestadega, tuleb neid otsekohe põhjalikult seebi ja veega pesta.

Iga viaali sisu tuleb lahustada 41 ml steriliseeritud süstevees. Saadud lahus sisaldab TMZ-i 2,5 mg/ml. Viaale tuleb õrnalt keerutada ja mitte loksutada. Lahust tuleb vaadelda ja nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale kasutada ei tohi. Määratud koguannuse põhjal tuleb kuni 40 ml ettevalmistatud lahust viaalist välja tõmmata ja kanda üle 250 ml (PVC-st või polüolefiinist) infusioonilahuse kotti. Pumba voolikud tuleb koti külge ühendada, voolikud puhastada ja sulgeda. Temodal 2,5 mg/ml tuleb manustada **ainult** intravenoosse infusioonina ja 90-minutilise perioodi jooksul.

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit võib manustada koos 0,9%-lise naatriumkloriidi lahusega sama veenitee kaudu. See on kokkusobimatu dekstroosi lahustega.
Lisaandmete puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada ega samal ajal läbi sama infusioonisüsteemi manustada.

See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/096/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. jaanuar 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 5 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 20 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 20 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 100 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 100 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 140 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 180 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 180 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB 5 VÕI 20 ERALDI KOTIKESTESSE PAKITUD TEMODAL 250 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit kotikestes
20 kõvakapslit kotikestes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

temodal 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 5 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 5 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 20 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 20 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 100 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 100 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 140 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 140 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 180 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 180 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KOTIKE, MIS SISALDAB 1 TEMODAL 250 mg KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temodal 250 mg kapslid
temozolomidum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg temosolomiidi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml infusioonilahust 2,5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool (E421), treoniin, polüsorbaat 80, naatriumtsitraat ja kontsentreeritud soolhape (pH kohandamiseks).
Naatriumi kohta lugege lähemalt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
1 viaal 100 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosseks manustamiseks
Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Vältida sattumist nahale, silma või ninna.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus, mida hoitakse temperatuuril 25 °C ära kasutada 14 tunni jooksul, sealhulgas infusiooni aeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/096/023

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks kinnitatud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temodal 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg temosolomiidi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldub 1 ml infusioonilahuses 2,5 mg.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), treoniin, polüsorbaat 80, naatriumtsitraat ning kontsentreeritud soolhape.
Naatriumi kohta lugege lähemalt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
100 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosne, ühekordne kasutus.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.
Vältida sattumist nahale, silma, ninna.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 14 tundi 25 °C juures, sealhulgas infusiooni aeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/096/023

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Temodal 5 mg kõvakapslid
Temodal 20 mg kõvakapslid
Temodal 100 mg kõvakapslid
Temodal 140 mg kõvakapslid
Temodal 180 mg kõvakapslid
Temodal 250 mg kõvakapslid
temosolomiid (*temozolomidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Temodal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Temodali võtmist
3. Kuidas Temodali võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Temodali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Temodal ja milleks seda kasutatakse

Temodal sisaldab toimeainet nimega temosolomiid. See on kasvajavastane aine.

Temodali kasutatakse teatud ajukasvajate raviks:
- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temodali kasutatakse esmalt kombinatsioonis kiiritusraviga (samaaegse ravi faas) ning sellele järgnevaks monoteraapiaks (ravi monoteraapia faas).
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, näiteks nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom. Temodali kasutatakse nende kasvajate korral, kui need uuesti tekivad või standardravi järel progresseeruvad.

2. Mida on vaja teada enne Temodali võtmist

Temodali ei tohi võtta:
- kui olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on olnud allergiline reaktsioon dakarbasiini (vähivastane ravim, mida mõnikord kutsutakse DTIC-ks) suhtes. Allergilise reaktsiooni nähtude hulka kuuluvad kihelustunne, hingeldus või vilistav hingamine, näo, huulte, keele või kõri turse.
- kui teatud tüüpi vererakkude hulk on oluliselt vähenenud (müelosupressioon), nagu valgete vererakkude ja vereliistakute hulk. Need vererakud on olulised infektsioonidega võitlemises ja korrektses vere hüübimises. Teie arst analüüsib enne ravi alustamist teie verd, et teha kindlaks, kas teil on vajalikul hulgal nimetatud vererakke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Temodali võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:
- kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise põletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PJP). Kui teil on esimest korda diagnoositud

multiformne glioblastoom, võite te saada Temodali 42-päevase raviskeemi alusel kombineeritult kiiritusraviga. Sellisel juhul kirjutab teie arst lisaks välja ka ravimi, mis aitab ära hoida seda tüüpi kopsupõletiku (PJP) teket;
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon, sest Temodal võib muuta B-hepatiidi uuesti aktiivseks, mis võib mõnedel juhtudel lõppeda surmaga. Enne ravi alustamist kontrollivad arstid oma patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes;
- kui teil on väike punaste vererakkude (aneemia), valgeliblede ja vereliistakute arv või teil on probleeme verehüübimisega enne ravi algust või kui need tekivad ravi kestel. Teie arst võib otsustada ravimi annust vähendada, ravi katkestada, peatada või muuta. Vajalikuks võib osutuda ka mõni muu ravi. Mõningatel juhtudel võib osutuda vajalikuks Temodaliga ravi lõpetamine. Teie seisundi jälgimiseks uuritakse ravi ajal sageli teie verd, et näha Temodali toimet teie vererakkudele;
- kuna teil võib olla väike risk teiste vererakkude muutuste tekkeks, sealhulgas leukeemia;
- kui teil esineb iiveldust (seedekulglaga seotud halb enesetunne) ja/või oksendamist, mis on Temodali väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (vt lõik 4), võib teie arst teile välja kirjutada ravimi, mis aitab oksendamist vältida (antiemeetiline ravim).
  Kui te oksendate sageli enne ravi või selle kestel, pidage nõu oma arstiga oksendamise kontrolli alla saamise ning Temodali võtmiseks parima aja leidmise osas. Kui te pärast annuse sissevõtmist oksendate, ärge võtke teist annust samal päeval;
- kui teil tekib palavik või muud infektsioonisümptomid, võtke otsekohe arstiga ühendust;
- kui olete üle 70-aastane, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid, verevalumid või verejooksud;
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid, tuleb Temodali annust teie jaoks kohandada.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele, sest seda ei ole uuritud. Temodali võtnud üle 3 aasta vanuste patsientide kohta on andmeid piiratult.

Muud ravimid ja Temodal
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest raseduse ajal ei tohi teid Temodaliga ravida, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Temodaliga ravi ajal ning vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu peavad rasestumisvõimelised naispatsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid.

Temodali kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Meeste viljakus
Temodal võib põhjustada pöördumatut viljatust. Meessoost patsiendid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ja mitte eostama lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Soovitatav on enne ravi nõu küsida sperma konserveerimise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Temodal võib muuta teid väsinuks või uniseks. Sellisel juhul ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitsemisest või jalgratta sõidust kuni olete näinud, kuidas see ravim teid mõjutab (vt lõik 4).

Temodal sisaldab laktoosi
Ravim sisaldab laktoosi (teatud suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.

Temodal sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Temodali võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine ja ravi kestus

Teie arst määrab kindlaks Temodali õige annuse. Seda tehakse juhindudes teie pikkusest ja kehakaalust ning sellest, kas teil on taastekkinud kasvaja ja kas te olete varem saanud keemiaravi. Teile võidakse anda veel üks ravim (antiemeetiline ravim), mis on mõeldud sissevõtmiseks enne ja/või pärast Temodali võtmist ning mille eesmärgiks on hoida ära või kontrollida iiveldust ja oksendamist.

Esimest korda diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendid
Kui te olete esmase diagnoosiga patsient, toimub teie ravi kahes faasis:
- kõigepealt ravi koos kiiritusraviga (samaaegse ravi faas),
- millele järgneb ravi ainult Temodaliga (ravi monoteraapia faas).

Samaaegse ravifaasi ajal alustab arst Temodali annusega 75 mg/m^2 (tavapärane annus). Te võtate seda annust iga päev 42 päeva (või kuni 49 päeva) jooksul ja saate samal ajal kiiritusravi. Temodali manustamise võib edasi lükata või lõpetada vererakkude arvu põhjal ja selle alusel, kuidas te ravi samaaegse ravi faasi ajal talute.
Kui kiiritusravi on lõppenud, katkestate te ravi 4 nädalaks. See annab teie organismile võimaluse taastuda.
Siis alustate te monoteraapia faasi.

Temodali annus ja viis, kuidas seda monoteraapia faasis võtate, on teistsugune. Teie arst määrab teile täpse annuse. Selles faasis võib olla kuni 6 raviperioodi (tsüklit). Igaüks kestab 28 päeva. Te võtate Temodali uue annusena iga tsükli 5 esimese päeva („annustamise päevad”) jooksul. Esmane annus on 150 mg/m^2. Seejärel olete te 23 päeva ilma Temodalita. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli. Pärast 28. päeva algab uus ravitsükkel. Te võtate jälle Temodali üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temodalita. Arst võib Temodali annust kohandada teie verenäitajate alusel ja selle põhjal, kuidas te ravi iga ravitsükli vältel talute.

Patsiendid, kellel on taastunud või süvenenud kasvaja (pahaloomuline glioom, nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom), ja kes võtavad ainult Temodali

Temodali ravitsükkel kestab 28 päeva.
Te võtate esimese viie päeva jooksul ainult Temodali. Igapäevane annus sõltub sellest, kas te olete eelnevalt keemiaravi saanud.

Kui te ei ole eelnevalt keemiaravi saanud, on Temodali esimeseks annuseks 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul. Kui te olete varem keemiaravi saanud, on Temodali esimeseks annuseks 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul.
Seejärel olete te 23 päeva ilma Temodalita. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.

Pärast 28. päeva algab uus tsükkel. Te võtate jälle Temodali üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temodalita.

Enne iga ravitsüklit analüüsitakse teie verd, et näha, kas Temodali annust on vaja kohandada. Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest, võib arst järgmise tsükli ajal ravimi annust muuta.

Kuidas Temodali võtta

Võtke teile määratud Temodali annus sisse üks kord ööpäevas, eelistatavalt samal ajal.

Kapslid tuleb sisse võtta tühja kõhuga, näiteks vähemalt üks tund enne hommikusööki. Neelake kapsel (kapslid) tervelt alla koos klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida. Kui kapsel on kahjustatud, vältige pulbri kokkupuudet oma naha, silmade või ninaga. Kui teil kogemata satub natuke pulbrit silmadesse või ninna, siis uhage vastavat kohta veega.
Teile välja kirjutatud Temodali annuse põhjal võite te iga ravitsükli annustamise päeval võtta mitu kapslit, mille tugevused on erinevad (toimeaine sisaldus mg-des). Kapsli kaane värvus on igal tugevusel erinev (vt alltoodud tabelit).

Tugevus	Kaane värv
Temodal **5 mg** kõvakapslid	roheline
Temodal **20 mg** kõvakapslid	kollane
Temodal **100 mg** kõvakapslid	roosa
Temodal **140 mg** kõvakapslid	sinine
Temodal **180 mg** kõvakapslid	oranž
Temodal **250 mg** kõvakapslid	valge

Te peate täielikult mõistma ja meeles pidama järgmist:
- kui palju kapsleid te peate võtma igal annustamise päeval. Paluge arstil või apteekril see üles kirjutada (kaasa arvatud värv);
- millised on annustamise päevad.

Enne iga uue ravitsükli algust vaadake annus koos oma arstiga üle, sest see võib erineda eelmisest tsüklist.

Võtke Temodali alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravimi võtmisega eksimisel võivad olla tõsised tagajärjed tervisele.

Kui te võtate Temodali rohkem, kui ette nähtud
Kui te kogemata võtsite rohkem Temodali kapsleid kui teile määratud, pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui te unustate Temodali võtta
Võtke unustatud annus sisse sama päeva jooksul nii ruttu kui võimalik. Kui möödunud on terve ööpäev, pidage nõu oma arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, välja arvatud arsti poolt määratud juhtudel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge **otsekohe** oma arsti poole, kui teil tekivad järgmised nähud:
- raskekujuline allergiline (ülitundlikkus) reaktsioon (nahalööve, hingeldus või muud hingamisraskused);
- kontrollimatu verejooks;
- haigushood (krambid);
- palavik;
- külmavärinad;
- tõsine peavalu, mis ei möödu.

Ravi Temodaliga võib põhjustada teatud vererakkude hulga vähenemist. See võib põhjustada verevalumite või verejooksude tekkimise sagenemist, aneemiat (punaste vererakkude puudus), palavikku ja vähenenud vastupanuvõimet nakkushaiguste suhtes. Vererakkude vähenemine on tavaliselt lühiajaline. Mõningatel juhtudel võib see pikeneda ning viia väga tõsise aneemiavormi (aplastilise aneemia) väljakujunemiseni. Teie arst kontrollib regulaarselt teie verepilti, et tuvastada ükskõik milliseid muutusi ning langetab vajadusel otsuse eriravi osas. Mõnedel juhtudel võidakse Temodali annust vähendada või ravi katkestada.

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) on:
- söögiisu kaotus, kõneraskused, peavalu;
- oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- lööve, juuste väljalangemine;
- väsimus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:
- infektsioonid, suu infektsioonid
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kestvalt magada;
- koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, valulikud silmad;
- kurtus, helin kõrvus, kõrvavalu;
- verehüüve kopsus või säärtes, kõrge vererõhk;
- kopsupõletik, hingeldus, bronhiit, köha, ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõhuvalu, maoärritus/kõrvetised, neelamisraskus;
- kuiv nahk, sügelus;
- lihaskahjustus, lihasnõrkus, lihasvalud;
- valulikud liigesed, seljavalu;
- sage urineerimine, uriinipidamatus;
- palavik, gripilaadsed sümptomid, valu, halb enesetunne, külmetushaigus või gripp;
- vedelikupeetus, paistes jalad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- kiirituskahjustus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:
- peaaju infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- haavainfektsioonid;
- uus või taasaktiveerunud tsütomegaloviirusinfektsioon;
- taasaktiveerunud B-hepatiidi viirusinfektsioon;
- teisesed vähkkasvajad, sh leukeemia;
- vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia, aneemia, leukopeenia);
- nahaalused punased täpid;
- magediabeet (sümptomiteks on rohke urineerimine ja janutunne), vere vähenenud kaaliumisisaldus;
- meeleolu kõikumised, hallutsinatsioonid;
- osaline paralüüs (halvatus), lõhnatundmise muutused;
- kuulmiskahjustus, keskkõrva infektsioon;
- palpitatsioonid (oma südamelöökide tunnetamine), kuumahood;
- kõhu paistetus, roojapidamatus, hemorroidid, suu kuivus;
- hepatiit (maksapõletik) ja maksakahjustus (sh surmaga lõppev maksapuudulikkus), kolestaas, bilirubiinisisalduse suurenemine;

- villid kehal või suus, naha irdumine, nahalööve, valulik nahapunetus, tugev lööve koos nahatursega (sh peopesadel ja jalataldadel);
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes, urtikaaria (nõgestõbi), suurenenud higistamine, nahavärvi muutus;
- urineerimisraskus;
- veritsus tupest, tupeärritus, menstruatsiooni puudumine või vererohked menstruatsioonid, valu rinnanäärmes, suguvõimetus (impotentsus);
- külmavärinad, näo paistetus, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus;
- kuivad silmad.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisas) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Temodali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lapsele surmav.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Informeerige apteekrit kui märkate muutusi kapslite välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Temodal sisaldab
Toimeaine on temosolomiid.
Temodal 5 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.
Temodal 20 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.
Temodal 100 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.
Temodal 140 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.
Temodal 180 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.
Temodal 250 mg kõvakapslid: iga kapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

Teised koostisosad on:
kapsli sisu:
veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, stearinhape (vt lõik 2 „Temodal sisaldab laktoosi“);
kapsli kest:
Temodal 5 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132);
Temodal 20 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, kollane raudoksiid (E172);
Temodal 100 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, punane raudoksiid (E172);
Temodal 140 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, indigokarmiin (E132);

Temodal 180 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172);
Temodal 250 mg kõvakapslitel: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat.
trükitint:
šellak, propüleenglükool (E1520), puhastatud vesi, ammooniumhüdroksiid, kaaliumhüdroksiid ning must raudoksiid (E172).

Kuidas Temodal välja näeb ja pakendi sisu

Temodal 5 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu roheline kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „5 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.
Temodal 20 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu kollane kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „20 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.
Temodal 100 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu roosa kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „100 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.
Temodal 140 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, sinine kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „140 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.
Temodal 180 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus, läbipaistmatu oranž kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „180 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.
Temodal 250 mg kõvakapslitel on läbipaistmatu valge kapslikorpus ja kapslikaas ning peal musta tindiga märgistus. Kapslikaanel on märgistus „TEMODAL", kapslikorpusel on märgistus „250 mg", Schering-Plough logo ning kaks triipu.

Kõvakapslid (kapslid) suukaudseks kasutamiseks on pakendatud eraldi kotikestesse ja jaotatud karpidesse, mis sisaldavad 5 või 20 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Tootja
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.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@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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 4465700
inform_pt@merck.com

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
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)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Temodal 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulber
Temosolomiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Temodal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Temodali kasutamist
3. Kuidas Temodali kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Temodali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

. Mis ravim on Temodal ja milleks seda kasutatakse

Temodal sisaldab toimeainet nimega temosolomiid. See on kasvajavastane aine.

Temodali kasutatakse teatud ajukasvajate raviks:
- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temodali kasutatakse esmalt kombinatsioonis kiiritusraviga (samaaegse ravi faas) ning sellele järgnevaks monoteraapiaks (ravi monoteraapia faas).
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, näiteks nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom. Temodali kasutatakse nende kasvajate korral, kui need uuesti tekivad või standardravi järel progresseeruvad.

2. Mida on vaja teada enne Temodali kasutamist

Temodali ei tohi kasutada:
- kui olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on olnud allergiline reaktsioon dakarbasiini (vähivastane ravim, mida mõnikord kutsutakse DTIC-ks) suhtes. Allergilise reaktsiooni nähtude hulka kuuluvad kihelustunne, hingeldus või vilistav hingamine, näo, huulte, keele või kõri turse.
- kui teatud tüüpi vererakkude hulk on oluliselt vähenenud (müelosupressioon), nagu valgete vererakkude ja vereliistakute hulk. Need vererakud on olulised infektsioonidega võitlemises ja korrektses vere hüübimises. Teie arst analüüsib enne ravi alustamist teie verd, et teha kindlaks, kas teil on vajalikul hulgal nimetatud vererakke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Temodali kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:
- kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise põletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PJP). Kui teil on esimest korda diagnoositud multiformne glioblastoom, võite te saada Temodali 42-päevase raviskeemi alusel kombineeritult kiiritusraviga. Sellisel juhul kirjutab teie arst lisaks välja ka ravimi, mis aitab ära hoida seda tüüpi kopsupõletiku (PJP) teket;
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon, sest Temodal võib muuta B-hepatiidi uuesti aktiivseks, mis võib mõnedel juhtudel lõppeda surmaga. Enne ravi alustamist kontrollivad arstid oma patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes;

- kui teil on väike punaste vererakkude (aneemia), valgeliblede ja vereliistakute arv või teil on probleeme verehüübimisega enne ravi algust või kui need tekivad ravi kestel. Teie arst võib otsustada ravimi annust vähendada, ravi katkestada, peatada või muuta. Vajalikuks võib osutuda ka mõni muu ravi. Mõningatel juhtudel võib osutuda vajalikuks Temodaliga ravi lõpetamine. Teie seisundi jälgimiseks uuritakse ravi ajal sageli teie verd, et näha Temodali toimet teie vererakkudele;
- kuna teil võib olla väike risk teiste vererakkude muutuste tekkeks, sealhulgas leukeemia;
- kui teil esineb iiveldust (seedekulglaga seotud halb enesetunne) ja/või oksendamist, mis on Temodali väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (vt lõik 4), võib teie arst teile välja kirjutada ravimi, mis aitab oksendamist vältida (antiemeetiline ravim);
- kui teil tekib palavik või muud infektsioonisümptomid, võtke otsekohe arstiga ühendust;
- kui olete üle 70-aastane, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid, verevalumid või verejooksud;
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid, tuleb Temodali annust teie jaoks kohandada.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele, sest seda ei ole uuritud. Temodali kasutanud üle 3 aasta vanuste patsientide kohta on andmeid piiratult.

Muud ravimid ja Temodal
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest raseduse ajal ei tohi teid Temodaliga ravida, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Temodaliga ravi ajal ning vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu peavad rasestumisvõimelised naispatsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid.

Temodali kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Meeste viljakus
Temodal võib põhjustada pöördumatut viljatust. Meessoost patsiendid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ja mitte eostama lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Soovitatav on enne ravi nõu küsida sperma konserveerimise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Temodal võib muuta teid väsinuks või uniseks. Sellisel juhul ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitsemisest või jalgratta sõidust kuni olete näinud, kuidas see ravim teid mõjutab (vt lõik 4).

Temodal sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab 55,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Temodali kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst määrab kindlaks Temodali õige annuse. Seda tehakse juhindudes teie pikkusest ja kehakaalust ning sellest, kas teil on taastekkinud kasvaja ja kas te olete varem saanud keemiaravi. Teile võidakse anda veel üks ravim (antiemeetiline ravim), mis on mõeldud sissevõtmiseks enne ja/või pärast Temodali võtmist ning mille eesmärgiks on hoida ära või kontrollida iiveldust ja oksendamist.

Esimest korda diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendid
Kui te olete esmase diagnoosiga patsient, toimub teie ravi kahes faasis:
- kõigepealt ravi koos kiiritusraviga (samaaegse ravi faas),
- millele järgneb ravi ainult Temodaliga (ravi monoteraapia faas).

Samaaegse ravi faasi ajal alustab arst Temodali annusega 75 mg/m2 (tavapärane annus). Te saate seda annust iga päev 42 päeva (või kuni 49 päeva) jooksul ja saate samal ajal kiiritusravi. Temodali manustamise võib edasi lükata või lõpetada vererakkude arvu põhjal ja selle alusel, kuidas te ravi samaaegse ravi faasi ajal talute.
Kui kiiritusravi on lõppenud, katkestate te ravi 4 nädalaks. See annab teie organismile võimaluse taastuda.
Siis alustate te monoteraapia faasi.

Temodali annus ja viis, kuidas seda monoteraapia faasis saate, on teistsugune. Teie arst määrab teile täpse annuse.
Selles faasis võib olla kuni 6 raviperioodi (tsüklit). Igaüks kestab 28 päeva.
Te saate Temodali uue annusena iga tsükli 5 esimese päeva jooksul. Esmane annus on 150 mg/m^2.
Seejärel olete te 23 päeva ilma Temodalita. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.
Pärast 28. päeva algab uus ravitsükkel. Te saate jälle Temodali üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temodalita.
Arst võib Temodali annust kohandada teie verenäitajate alusel ja selle põhjal, kuidas te ravi iga ravitsükli vältel talute.

Patsiendid, kellel on taastunud või süvenenud kasvaja (pahaloomuline glioom, nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom), ja kes saavad ainult Temodali

Temodali ravitsükkel kestab 28 päeva.

Te saate viie esimese päeva jooksul ainult Temodali. Igapäevane annus sõltub sellest, kas te olete eelnevalt keemiaravi saanud.
Kui te ei ole eelnevalt keemiaravi saanud, on Temodali esimeseks annuseks 200 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul. Kui te olete varem keemiaravi saanud, on Temodali esimeseks annuseks 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul.

Seejärel olete te 23 päeva ilma Temodalita. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.

Pärast 28. päeva algab uus tsükkel. Te võtate jälle Temodali üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temodalita.

Enne iga ravitsüklit analüüsitakse teie verd, et näha, kas Temodali annust on vaja kohandada. Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest, võib arst järgmise tsükli ajal ravimi annust muuta.

Kuidas Temodali manustatakse
Teie arst manustab Temodali teile tilkinfusioonina veeni (intravenoosne infusioon) ainult 90-minutilise perioodi jooksul. Teised manustamiskohad peale veeni ei ole sobivad.

Kui te saate Temodali rohkem, kui ette nähtud
Teie ravimit manustab teile tervishoiutöötaja. Ei ole tõenäoline, et te saate rohkem Temodali kui ette nähtud. Vastasel juhul määrab aga arst või õde teile sobiva ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge **otsekohe** oma arsti poole, kui teil tekivad järgmised nähud:
- raskekujuline allergiline (ülitundlikkus) reaktsioon (nahalööve, hingeldus või muud hingamisraskused);
- kontrollimatu verejooks;
- haigushood (krambid);
- palavik;
- külmavärinad;
- tõsine peavalu, mis ei möödu.

Ravi Temodaliga võib põhjustada teatud vererakkude hulga vähenemist. See võib põhjustada verevalumite või verejooksude tekkimise sagenemist, aneemiat (punaste vererakkude puudus), palavikku ja vähenenud vastupanuvõimet nakkushaiguste suhtes. Vererakkude vähenemine on tavaliselt lühiajaline. Mõningatel juhtudel võib see pikeneda ning viia väga tõsise aneemiavormi (aplastilise aneemia) väljakujunemiseni. Teie arst kontrollib regulaarselt teie verepilti, et tuvastada ükskõik milliseid muutusi ning langetab vajadusel otsuse eriravi osas. Mõnedel juhtudel võidakse Temodali annust vähendada või ravi katkestada.

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) on:
- söögiisu kaotus, kõneraskused, peavalu;
- oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- lööve, juuste väljalangemine;
- väsimus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:
- infektsioonid, suu infektsioonid;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kestvalt magada;
- koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, valulikud silmad;
- kurtus, helin kõrvus, kõrvavalu;
- verehüüve kopsus või säärtes, kõrge vererõhk;
- kopsupõletik, hingeldus, bronhiit, köha, ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõhuvalu, maoärritus/kõrvetised, neelamisraskus;
- kuiv nahk, sügelus;
- lihaskahjustus, lihasnõrkus, lihasvalud;
- valulikud liigesed, seljavalu;
- sage urineerimine, uriinipidamatus;
- palavik, gripilaadsed sümptomid, valu, halb enesetunne, külmetushaigus või gripp;
- vedelikupeetus, paistes jalad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- kiirituskahjustus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:
- peaaju infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- haavainfektsioonid;
- uus või taasaktiveerunud tsütomegaloviirusinfektsioon;

- taasaktiveerunud B-hepatiidi viirusinfektsioon;
- teisesed vähkkasvajad, sh leukeemia;
- vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia, aneemia, leukopeenia);
- nahaalused punased täpid;
- magediabeet (sümptomiteks on rohke urineerimine ja janutunne), vere vähenenud kaaliumisisaldus;
- meeleolu kõikumised, hallutsinatsioonid;
- osaline paralüüs (halvatus), lõhnatundmise muutused;
- kuulmiskahjustus, keskkõrva infektsioon;
- palpitatsioonid (oma südamelöökide tunnetamine), kuumahood;
- kõhu paistetus, roojapidamatus, hemorroidid, suu kuivus;
- hepatiit (maksapõletik) ja maksakahjustus (sh surmaga lõppev maksapuudulikkus), kolestaas, bilirubiinisisalduse suurenemine;
- villid kehal või suus, naha irdumine, nahalööve, valulik nahapunetus, tugev lööve koos nahatursega (sh peopesadel ja jalataldadel);
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes, urtikaaria (nõgestõbi), suurenenud higistamine, nahavärvi muutus;
- urineerimisraskus;
- veritsus tupest, tupeärritus, menstruatsiooni puudumine või vererohked menstruatsioonid, valu rinnanäärmes, suguvõimetus (impotentsus);
- külmavärinad, näo paistetus, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus;
- kuivad silmad.

Temodali infusioonilahuse pulber
Lisaks eespool loetletud kõrvaltoimetele võivad Temodali infusioonilahuse pulbri kasutamisel esineda ka järgmised kõrvaltoimed: valu, ärritus, sügelus, kuumatunne, paistetus või punetus süstekohas, samuti verevalum (hematoom) süstekohas.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Temodali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2…8 °C).

Pärast teie ravimi infusiooniks ettevalmistamist (manustamiskõlblikuks muutmist) tuleb lahus, mida hoitakse temperatuuril 25 °C, ära kasutada 14 tunni jooksul, sealhulgas infusiooni aeg. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi kasutada, kui selles täheldatakse värvuse muutust või nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Temodal sisaldab
Toimeaine on temosolomiid. Iga viaal sisaldab 100 mg temosolomiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml infusioonilahust 2,5 mg temosolomiidi.

Teised koostisosad on mannitool (E421), treoniin, polüsorbaat 80 ja naatriumtsitraat (pH kohandamiseks) ning kontsentreeritud soolhape (pH kohandamiseks) (vt lõik 2).

Kuidas Temodal välja näeb ja pakendi sisu

Infusioonilahuse pulber on valge pulber. Temodal on saadaval värvusetust I tüüpi klaasist viaalides, millel on butüülkummist kork ja alumiiniumist kate koos kergesti eemaldatava kaanega.
Iga pakend sisaldab 100 mg temosolomiidi ühes viaalis.

Müügiloa hoidja
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Tootja
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.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@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

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

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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 4465700
inform_pt@merck.com

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
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)9 804 650
info@msd.fi

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale.

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbri käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik. Kasutada tuleb kaitsekindaid ja aseptilist tehnikat. Kui Temodal 2,5 mg/ml puutub kokku naha või limaskestadega, tuleb neid otsekohe põhjalikult seebi ja veega pesta.

Iga viaali sisu tuleb lahustada 41 ml steriliseeritud süstevees. Saadud lahus sisaldab TMZ-i 2,5 mg/ml. Viaale tuleb õrnalt keerutada ja mitte loksutada. Lahust tuleb vaadelda ja nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale kasutada ei tohi. Manustamiskõlblikuks muudetud ravim tuleb 14 tunni jooksul ära kasutada, sealhulgas infusiooni aeg.

Määratud koguannuse põhjal tuleb kuni 40 ml ettevalmistatud lahust viaalist välja tõmmata ja kanda üle 250 ml (PVC-st või polüolefiinist) infusioonilahuse kotti. Pumba voolikud tuleb koti külge ühendada, voolikud puhastada ja sulgeda. Temodal 2,5 mg/ml tuleb manustada **ainult** intravenoosse infusioonina ja 90-minutilise perioodi jooksul.

Temodali 2,5 mg/ml infusioonilahuse pulbrit võib manustada koos 0,9%-lise naatriumkloriidi lahusega sama veenitee kaudu. See on kokkusobimatu dekstroosi lahustega.
Lisaandmete puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada ega samal ajal läbi sama infusioonisüsteemi manustada.

See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.