

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 168 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu roheline kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „5”.

Iga kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL on näidustatud:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsükli (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 $\leq$ 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	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:
 neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
 CTC mittehematoloogiline toksilisus $\leq$ 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 tsüklinä. Annus 1. (monoteraapia) tsükliks 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 $\leq$ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada 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 ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäevas}$)	Märkused
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapias ajal</i>		
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 mittehmatoloogiline 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/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehmatoloogiline 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/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ-i manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ-i farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või igasuguse raskusastmega neerukahjustusega patsientidel oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenias ja trombotsütopeenias tekkeohu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALi 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

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

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases piloottuuringus 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 profülaktikalist 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 steroidide, hoolikalt jälgida PJP tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravigeelsed 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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedu 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

liveldus 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 monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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, fenütoimi ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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-ga ravitavatel meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi kuni 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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eraldiseisvas I faasi uuringus ei muutnud TMZ-i ja ranitidiini koosmanustamine TMZ-i imendumise määra ega selle aktiivse metaboliidi monometüültriasenoimidiasoolkarboksamiidi (MTIC) taset.

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

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H_2 -retseptoriantagonistid 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). Temozolomide HEXAL-i 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet 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, krampihood 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, võõtohatis, farüngiit ^a , suu kandidiaas
Aeg-ajalt:	Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis [†] , herpeetiline meningoentsefaliit [†] , tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus [†] , <i>herpes simplex</i> , infektsiooni reaktivatsioon, haavainfektsioon, gastroenteriit ^b
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloolumulised kasvaja, 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, peeringlus, 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, kopsuemboolism, 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 limaskestast 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, astenia, 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, nasofarüingealne 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 ristvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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. Trombotsütoopenia esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükklis täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütoopeniat ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütoopeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütoopeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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/m² (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütoopeniat, pürekasiat, 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 teha 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 monometüültriasenoimidaskarbonsamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

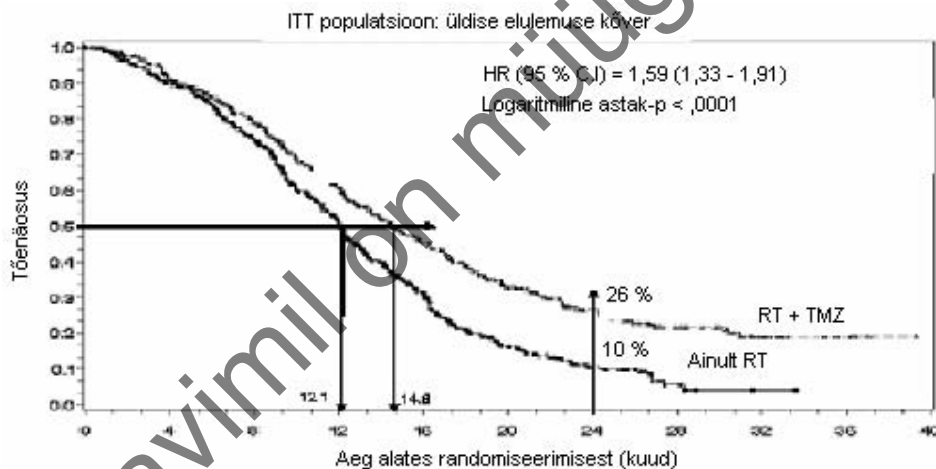
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks 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/m²) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoterapia TMZ-iga (150...200 mg/m²) 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 TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

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

Koguelumuse 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 monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslik populatsioon)

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-ga tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosouureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 prokarbasiini puhul vastavalt 7,34 ja 5,66 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,33). 6 kuu möödudes oli elus olevate patsientide osakaal TMZ 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 kuni 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 talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib 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 O⁶ ja N⁷-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 saavutada 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 tehtud 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 eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidiasool-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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvaja, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvaja ega ka kasvaja eelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete

toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi alküüлива preparaadi kohta väga lühike.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

veevaba laktoos
koloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris

želatiin
titaandioksiid (E 171)
kollane raudoksiid (E 172)
indigokarmiin (E 132)
vesi

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E 172)
kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollasest klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis.
Pudelid sisaldavad kuivatusainega kotikest.

Karp sisaldab ühte pudelit.

Multipakk (Pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelid sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXALi 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026
EU/1/10/616/037

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 14,6 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu kollane kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „20”

Iga kapsel on ligikaudu 11,4 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidel esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioteraapiaga (RT) ning järgnevas monoterapiaks;
- üle 3-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele pahaloomulise glioomi nagu näiteks multiformse glioblastoomi või anaplastilise astrotsütoomi raviks, kui haigus on pärast standardravi retsiveerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoterapia tsükli (monoterapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 $\leq$ 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	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3 või 4 aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:

neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;

CTC mittehematoloogiline toksilisus $\leq$ 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 tsüklin. 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 $\leq$ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

Ravi 22. päeval (see on 21 päeva pärast TMZ 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 ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäevas}$)	Märkused
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapiaga ajal</i>		
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 mittehmatoloogiline 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/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehmatoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) 3. astmel.

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

Ravitsükkel kestab 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ-i suukaudselt annuses 200 mg/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-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 oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenias ja trombotsütoopenias tekkeohu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALi 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (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 piloottuuringus 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 profülaktikalist 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

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravigeelsed 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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedu 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 on soovitatav enne samaaegse faasi esimest annust ja see on tungivalt soovitatav monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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, fenütoimi ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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 otstarbeks 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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

TMZ-i ja toidu koosmanustamine põhjustas C_{max} 'i vähenemise 33% ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemise 9% võrra. Kuna C_{max} 'i muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temozolomide HEXALi 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 -retseptoriantagonistid 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/m², täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide HEXALi 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, võõtohatis, 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 kasvaja	

Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, 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, hemiplegia, 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 , vertigo, tinnitus, kõrvavalu ^g
Aeg-ajalt:	Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik
Südame häired	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hemorraagia, kopsuemboolism, 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 limaskestast 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, astenia, 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, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt:	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Kiirituskahjustus ^k

^a Hõlmab: farüngiit, nasofarüingealne 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 paistetis

^j Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi 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 toksilisuse. Kui ristvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteeraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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 neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükliis täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (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 retsidiiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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/m² (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiast, 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 teha 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 monometüültriasenoimidaskarboksamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

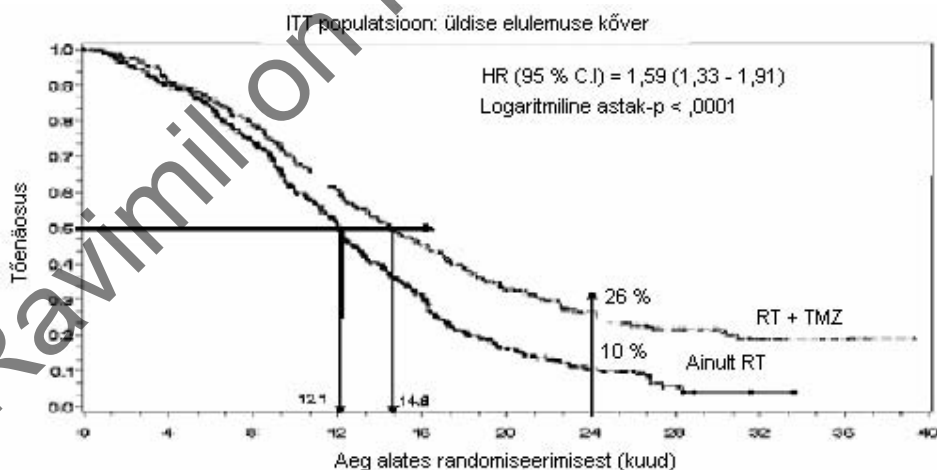
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks 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/m²) üks kord päevas, alustades radioterapia esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoterapia TMZ-iga (150...200 mg/m²) 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 (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62 (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelumuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik = 1,33...1,91) logaritmilise astmega $p < 0,0001$ TMZ-i rühma kasuks. Elumuse 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 monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elumuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elumuse 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 tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 kuni 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 hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib 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 O6 ja N7-positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on 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 tehtud 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 eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud 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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv 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 basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid 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

Kapsli sisu

veevaba laktoos
koloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris

želatiin
titaandioksiid (E 171)
kollane raudoksiid (E 172)
vesi

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E 172)
kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollases klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis. Pudelik sisaldavad kuivatusainega kotikest. Karp sisaldab ühte pudelit.

Multipakk (Pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelik sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXALi 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

HEXAL AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/005

EU/1/10/616/006

EU/1/10/616/027

EU/1/10/616/028

EU/1/10/616/038

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 73 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu roosa kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „100”.

Iga kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL 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 retsidi veerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsükli (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 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	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:
 neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
 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 tsükliks. Annus 1 (monoteraapia) tsükliks 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

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

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

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapiaga ajal</i>		
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 mittehmatoloogiline 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/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehmatoloogiline 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/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-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 oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenias ja trombotsütoopenia tekkeohu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALi 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

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

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases piloottuuringus 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 profülaktikalist 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 steroidide, hoolikalt jälgida PJP arenemise suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravigeelsed 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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedu 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 monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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, fenütoimi ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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 ravitavalistel 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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

TMZ-i ja toidu koosmanustamine põhjustas C_{max} 'i vähenemise 33% ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemise 9% võrra. Kuna C_{max} 'i muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temozolomide HEXALi 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 -retseptoriantagonistid 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). Temozolomide HEXALi ei tohi rasedatele naistele 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 krüokonservimise võimalust, sest TMZ-ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet 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, krampihood 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
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 kasvajak	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvajak, 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, peeringlus, hüpoteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia ^d , paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemiplegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüpersteesia, 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, kopsuemboolism, 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 limaskestast 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 histamine, 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, astenia, 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, 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 paistetust

^j Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi 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 ristuvast kombinatsioon samaaegse ravi ja monoterapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud

trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% TMZ-d 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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 neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükliis täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütopeeniat ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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/m² (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiast, 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 teha hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidaskarboksamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

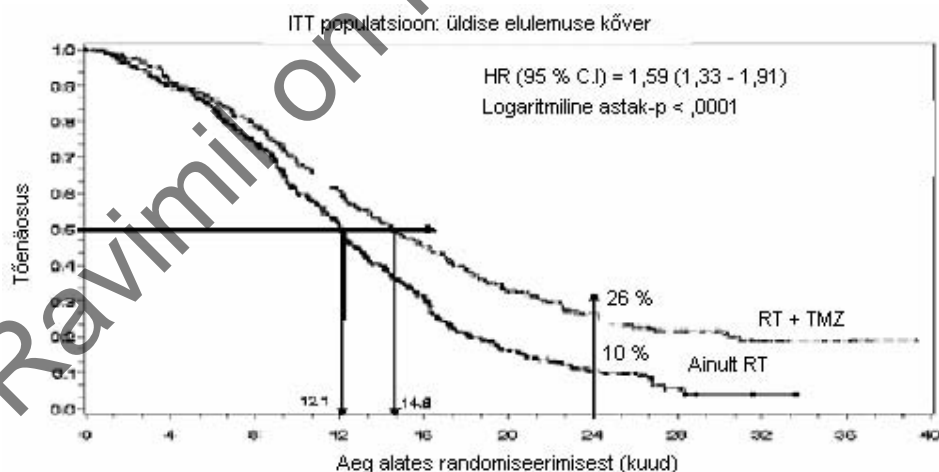
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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/m²) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoterapia TMZ-iga (150...200 mg/m²) 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 (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62 (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelumuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik 1,33...1,91) logaritmilise astmega p < 0,0001 TMZ-i rühma kasuks. Elumuse 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 monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elumuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonis)

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 tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosouureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 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 kuni 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 (PFS) 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 hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (*5-amino-imidazole-4-carboxamide*, AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdraziiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC-i tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O⁶ ja N⁷-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 poolväärtusaeg $t_{1/2}$ sarnane TMZ-i omaga – 1,8 tundi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele imendub TMZ kiiresti: maksimaalne kontsentratsioon võib saavutada 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 tehtud 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 eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud 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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. Esmaeteks 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sealhulgas

rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid 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

Kapsli sisu

veevaba laktoos
koloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris

želatiin
titaandioksiid (E 171)
punane raudoksiid (E 172)
vesi

Trükitint

shellak
must raudoksiid (E 172)
kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollasest klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis. Pudelikid sisaldavad kuivatusainega kotikest. Karp sisaldab ühte pudelikit.

Multipakk (Pudelikid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelikid sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXALi 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010
EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030
EU/1/10/616/039

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 102,2 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistev sinine kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „140”.

Iga kapsel on ligikaudu 19,3 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL on näidustatud:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsükli (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 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	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:
 neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
 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 tsüklin. Annus 1. (monoteraapia) tsükliks 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhisteid.

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 ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäevas}$)	Märkused
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapia ajal</i>		
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 mittehmatoloogiline 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/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehmatoloogiline 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 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ-i suukaudselt annuses 200 mg/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-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 oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenias ja trombotsütopeenias tekkeohu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALi 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

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

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases piloottuuringus 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 steroidide, hoolikalt jälgida PJP arenemise tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravigeelsed 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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedu 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 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 monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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, fenütoiimi ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

TMZ-i ja toidu koosmanustamine põhjustas C_{max} 'i vähenemise 33% ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemise 9% võrra. Kuna C_{max} 'i muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temozolomide HEXAL'i 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 -retseptoriantagonistid 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). Temozolomide HEXALi 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, võõtohatis, 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 kasvaja	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, sh müeloidne leukeemia

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Febrilne 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, hemiplegia, 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, kopsuemboolism, 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 limaskestast 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, nasofarüingeaalne 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, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

^k Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus

[†] Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeeniat ja trombotsütopeeniat) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ-i, annustamist piirav toksilisuse. Kui ristuvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeeniat juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeeniat juhud, täheldati 14% TMZ-d 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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 neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükliis täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütopeeniat ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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 müügiloo 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/m² (tsükli koguanus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguanus 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 teha 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 monometüültriasenoimidaskarbonsamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

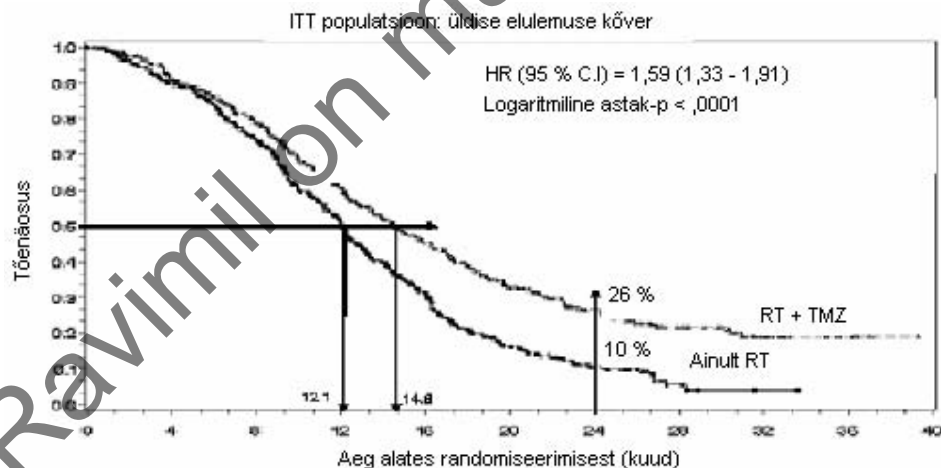
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks 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/m²) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoterapia TMZ-iga (150...200 mg/m²) 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 TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

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

Koguelumuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik=1,33...1,91) logaritmilise astmega $p < 0,0001$ TMZ-i rühma kasuks. Elumuse 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 monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elumuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1)



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elumuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonis)

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 retsiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status*, KPS, Karnofsky jõudlusaste ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-iga tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 näitajatel TMZ-i rühmas 0,7 kuni 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 ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsiveerumisel, 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) uuritus annustamisskeemiga, kus ravimit manustati 5 ööpäeva jooksul iga 28 ööpäeva järel. TMZ-i talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib 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 O⁶ ja N⁷-positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUCsse, 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 ¹⁴C-märgistatud TMZ-i suukaudset manustamist oli ¹⁴C 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 tehtud 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. ¹⁴C peamiseks eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltvalt. 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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv 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 basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid 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

Kapsli sisu

veevaba laktoos
koloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris

želatiin
titaandioksiid (E 171)
indigokarmiin (E 132)
vesi

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E172)
kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollasest klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis.

Pudelid sisaldavad kuivatusainega kotikest.

Karp sisaldab ühte pudelit.

Multipakk (Pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelid sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXAL'i 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 131,4 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu punakaspruun kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „180”.

Iga kapsel on ligikaudu 19,3 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL 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 retsiveerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsükli (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 $\leq$ 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	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. ja 4.

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC mittehematoloogiline toksilisus $\leq$ 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 tsüklin. Annus 1. (monoteraapia) tsükliks 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 $\leq$ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada 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 ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäevas}$)	Märkused
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapiaga ajal</i>		
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 mittehmatoloogiline 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/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mittehmatoloogiline 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 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ-i suukaudselt annuses 200 mg/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-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 oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeohu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALi 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

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

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases piloottuuringus 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 profülaktikalist 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 steroidide, hoolikalt jälgida PJP tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravigeelsed 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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedu 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

Liveldus 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 monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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, fenütoimi ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: eutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H_2 -retseptoriantagonistid 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/m², täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide HEXALI 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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ 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 kasvaja	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, 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, kopsuemboolism, 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 limaskestast 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, astenia, 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, nasofarüingeaalne 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 kõrvast

^h Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus

ⁱ Hõlmab: perifeersed tursed, perifeerne paistetis

^j Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

^k Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus

[†] Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeeniat ja trombotsütopeeniat) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ-i, annustamist piirav toksilisus. Kui ristuvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteraapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeeniat juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeeniat juhud, täheldati 14% 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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. Trombotsütopeeniat esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükliis täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütopeeniat ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükliis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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/m² (tsükli koguanus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli

koguannus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, pürekasiat, 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 teha 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 monometüültriasenoimidaskarboksamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

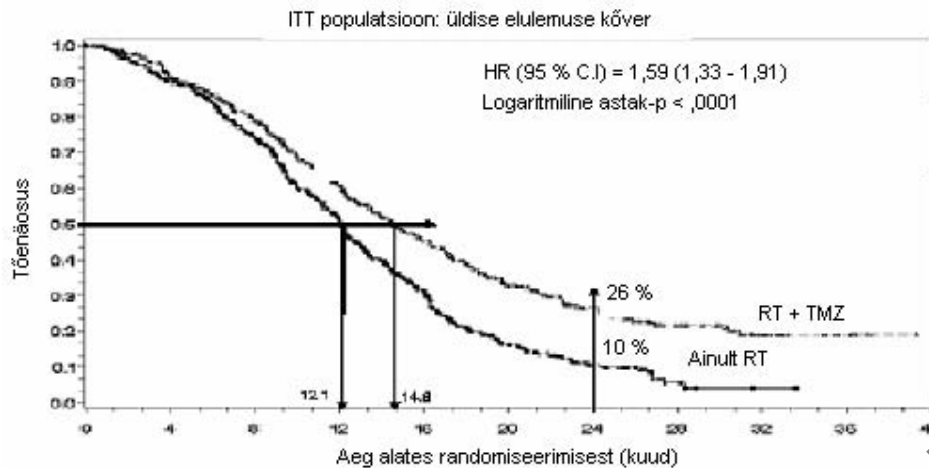
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks 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/m²) üks kord päevas, alustades radioteraapia 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/m²) 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 (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62 (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 Kaplan-Meier'i 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 retsidiiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status*, KPS, Karnofsky jõudlusaste ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel sukaudse TMZ-iga tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureaal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 kuni 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 retsidiiveerumisel, 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 hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib 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 O6 ja N7 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 saavutada 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 tehtud 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 eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud 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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv 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 basaalkulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaalseid muutusi. Rotid paistavad TMZ onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid 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

Kapsli sisu
veevaba laktoos
koloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris
želatiin
titaandioksiid (E 171)
kollane raudoksiid (E 172)
punane raudoksiid (E 172)
vesi

Triikitint

šellak

must raudoksiid (E 172)

kaaliumhüdrokksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollasest klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis.

Pudelid sisaldavad kuivatusainega kotikest.

Karp sisaldab ühte pudelit.

Multipakk (Pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelid sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXALi 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018
EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034
EU/1/10/616/041

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temozolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 182,5 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslitel on läbipaistmatu valge põhiosa ja kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus „TMZ”. Põhiosal on märgistus „250”.

Iga kapsel on 21,4 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide HEXAL 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 retsidi veerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide HEXALi peaks ordineerima ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide HEXALi manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsükli (monoteraapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² 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 tuleb manustada 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 $\leq$ 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 annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse RT ja TMZ-i korral		
Toksilisus	TMZ-i katkestamine ^a	TMZ-i lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:
 neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
 CTC mittehematoloogiline toksilisus $\leq$ 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 tsüklin. 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 $\leq$ 2. astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 juhul, kui tekib toksilisus. Monoteraapia faasi ajal tuleb annuseid vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhiste.

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 ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäevas}$)	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 annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal		
Toksilisus	Vähendada TMZ-i 1 annuse taseme võrra ^a	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	$< 1,0 \times 10^9/l$	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 3	CTC 4. aste 4 ^b

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

b: TMZ tuleb lõpetada, kui:

- 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/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsüklis annuseni 200 mg/m² 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 selles vanuses 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 (Child-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ-i manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või mis tahes raskusastmega neerukahjustusega patsientidel oleks vaja annuseid vähendada. 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-aastased) on suurenenud neutropeenias ja trombotsütoopenias tekkeoht (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide HEXALI 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 reaktiveerumine

TMZ-iga ravi ajal on täheldatud oportunistlike infektsioone (nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide (nagu HBV, CMV) reaktiveerumist (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 (PCP) tekkeriskile. Seetõttu on PCP-vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (vajadusel maksimaalselt 49-päevase) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-i ja RT-d, seda sõltumata lümfootsüütide arvust. Kui tekib lümfoopenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata kuni lümfoopenia 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 arenemise suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Teatatud on B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumisest põhjustatud hepatiidist, mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist patsientidel, kelle seroloogia on B-hepatiidi suhtes positiivne (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid), tuleks konsulteerida maksahaiguste eksperdiga. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida ja sobivaid meetmeid rakendada.

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 ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmned mitu nädalat pärast viimast ravi TMZ-iga.

Maliigsused

Samuti on väga harvadel juhtudel täheldatud müelodüsplastilist sündroomi ja sekundaarseid maliigusi, 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 monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada 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 mõnel juhul on lõppenud surmaga. Mõnel juhul 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli 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-aastased)

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 ravitaval meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on raviga seotud 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 naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetroon, H₂-retseptoriantagonistid 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/m², täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide HEXALi 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. Otstarbeks on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust, sest TMZ-ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet 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 iselimeeruvad 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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
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 kasvaja	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, 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, peeringlus, hüpoesteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia ^d , paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemiplegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired
Silma kahjustused	
Sage:	Hemianopia, 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, kopsuemboolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	
Sage:	Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Hingamispuudulikkus [†] , interstitsiaalne pneumoniit / pneumoniit, kopsufibroos, nina limaskestast 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, astenia, 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, nasofarüingealne 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 paistetis

^j Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi 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 toksilisuse. Kui ristvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoterapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 8% patsientidest 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% 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% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% 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 ravitsükklis 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 ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288 esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil tehtud uuringus täheldati esimeses ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% 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 piiratud 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/m² (tsükli koguannus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi 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 teha 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 monometüültriasenoimidaskarbonsamiid (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

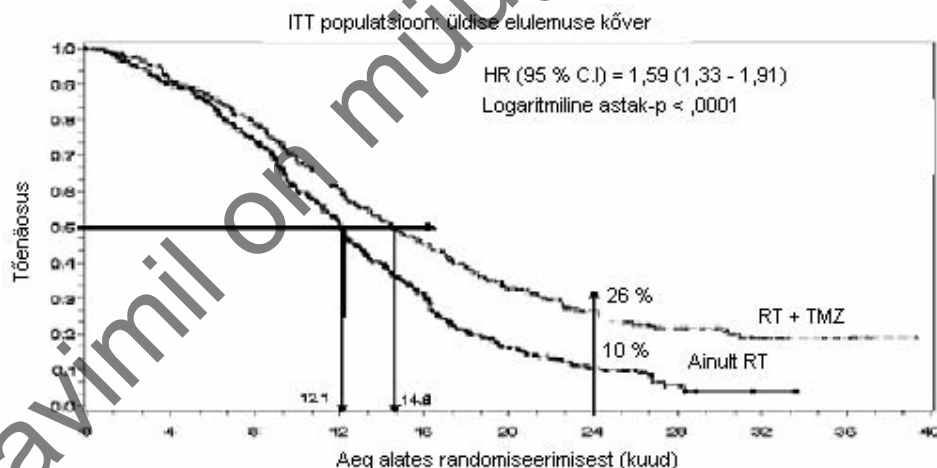
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks 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/m²) üks kord päevas, alustades radioteraapia esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoterapia TMZ-iga (150...200 mg/m²) 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 (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma ning 277 patsiendist 62 (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelumuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik =1,33...1,91) logaritmilise astmega $p < 0,0001$ TMZ-i rühma kasuks. Elumuse 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 monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elumuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elumuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonil)

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega (*performance status*, PS) patsientide alamrühmas (WHO PS=2, n=70), milles üldine elumuse 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 tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosouureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks 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 kuni 2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmilise astaku p-väärtus = $< 0,01 \dots 0,03$).

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 hüdrolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsib 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 O6 ja N7-positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on ligikaudu $\sim 2,4\%$ 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 saavutada juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmine aeg 0,5...1,5 tundi). Pärast 14C-märgistatud TMZ-i suukaudset manustamist oli 14C 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 tehtud 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. 14C peamiseks eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidiasool-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/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel uuriti ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisust. 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 pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv 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 kasvaja, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel tehtud uurimustes ei kasvaja ega ka kasvaja eelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat, sest esimesi kasvajaid 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

Kapsli sisu

veevaba laktoos
kolloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli ümbris

želatiin
titaandioksiid (E 171)
vesi

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E 172)
kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

5 või 20 kõvakapslit III tüüpi merevaikkollasest klaasist lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelis.
Pudelid sisaldavad kuivatusainega kotikest.
Karp sisaldab ühte pudelit.

Multipakk (Pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudelid sisaldavad kuivatusainepakikest.)

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen(PET/alu/PE) kotike.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakend sisaldab eraldi kotikestesse pakendatud 5 või 20 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. Temozolomide HEXALi 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. novembrist 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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 vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Saksamaa

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Sloveenia

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 Raviameti 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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB PUDELIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB PUDELIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/005

EU/1/10/616/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB PUDELIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB PUDELIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB PUDELIT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 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
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB PUDELIT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/037

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/038

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/039

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/040

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/041

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk: 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/042

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit Multipaki komponent Mitte eraldi müüa.

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. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/037 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 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 Multipaki komponent Mitte eraldi müüa

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/038 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit Multipaki komponent Mitte eraldi müüa.

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/039 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit Multipaki komponent Mitte eraldi müüa.

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/040 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}
SN {number}
NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 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 Multipaki komponent Mitte eraldi müüa

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/041 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}
SN {number}
NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KESKMINE 20 KÕVAKAPSLIGA (4 PAKKI x 5) MULTIPAKKIDE PAKEND - SINISE KASTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit Multipaki komponent Mitte eraldi müüa

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/042 20 (4 pakki x 5) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT PUDELILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

5 kõvakapslit
20 kõvakapslit

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MIS SISALDAB KOTIKESI****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kotikest, igas 1 kõvakapsel
20 kotikest, igas 1 kõvakapsel

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}
SN {number}
NN {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL KOTIKESE ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 5 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKESE ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 20 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKESE ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 100 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL KOTIKESE ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 140 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL KOTIKESE ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 180 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL KOTIKESE ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Temozolomide HEXAL 250 mg kapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

1 kapsel

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid

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.
- 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 Temozolomide HEXAL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Temozolomide HEXALi võtmist
3. Kuidas Temozolomide HEXALi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Temozolomide HEXALi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Temozolomide Hexal ja milleks seda kasutatakse

Temozolomide HEXAL sisaldab raviainet nimega temosolomiid. See on kasvajavastane raviaine.

Temozolomide HEXAL'i kasutatakse teatud ajukasvajate raviks:

- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temozolomide HEXALi kasutatakse esmalt kombinatsioonis kiiritusraviga (samaaegse ravi faas) ning sellele järgnevalt monoterapiaks (ravi monoterapia faas);
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, näiteks nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom. Temozolomide HEXALi kasutatakse nende kasvajate korral, kui need uuesti tekivad või standardravi järel progresseeruvad.

2. Mida on vaja teada enne Temozolomide Hexali võtmist

Temozolomide HEXALi ei tohi võtta

- kui te olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik).

- 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 korrektse vere hüübimises. Teie arst analüüsib enne ravi alustamist teie verd, et teha kindlaks, kas teil on vajalikul hulgal nimetatud vererakke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Temozolomide Hexali võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise kopsupõletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PJP). Kui teil on esimest korda diagnoositud multiformne glioblastoom, võite saada Temozolomide HEXAL'i 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 parajasti olla B-hepatiidi infektsioon. See on oluline, kuna temozolomiid võib põhjustada B-hepatiidi reaktiveerumist, mis võib mõnel juhul surmaga lõppeda. Enne ravi alustamist kontrollib arst patsiente selle infektsiooni tunnuste suhtes hoolikalt.
- 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 (vt. "Ärge võtke Temozolomide HEXAL'i"). Vajalikuks võib osutuda ka mõni muu ravi. Mõningatel juhtudel võib osutuda vajalikuks Temozolomide HEXAL'iga ravi lõpetamine. Teie seisundi jälgimiseks uuritakse ravi ajal sageli teie verd, et näha Temozolomide HEXAL'i toimet teie vererakkudele.
- Kuna teil võib olla väike risk teiste vererakkude muutuste tekkeks, sealhulgas leukeemia.
- Kui teil esineb iiveldust (halb enesetunne) ja/või oksendamist, mis on Temozolomide HEXAL'i 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 Temozolomide HEXALi võtmiseks parima aja leidmise osas, et oksendamine kontrolli alla saada. 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 vanem kui 70-aastane, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid, verevalumid või verejooksud.
- Kui teil on maksa- või neeruprobleemid, tuleb Temozolomide HEXALi annust teie jaoks kohandada.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele, sest seda ei ole uuritud. Temozolomide HEXALi võtnud üle 3 aasta vanuste patsientide kohta on andmeid piiratud.

Muud ravimid ja Temozolomide Hexal

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, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest raseduse ajal ei tohi teid Temozolomide HEXALiga ravida, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Ravi ajal Temozolomide HEXALiga ning vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu peavad rasestumisvõimelised **naispatsiendid** kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid.

Temozolomide HEXALi kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Meeste viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Temozolomide HEXAL võib teid teha uniseks või väsinuks. Sellisel juhul ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest või jalgrattasõidust kuni olete näinud, kuidas see ravim teid mõjutab (vt lõik 4).

Temozolomide HEXAL sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Temozolomide Hexali 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 Temozolomide HEXALi 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 Temozolomide HEXALi võtmist ning mille eesmärgiks on hoida ära või kontrollida iiveldust ja oksendamist.

Esimest korda diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

Kui te olete esmase diagnoosiga patsient, toimub teie ravi kahes faasis:

- kõigepealt ravi koos kiiritusraviga (samaaegse ravi faas),
- millele järgneb ravi ainult Temozolomide HEXALiga (ravi monoteeraapia faas).

Samaaegse ravifaasi ajal alustab arst Temozolomide HEXALi annusega 75 mg/m² (tavapärane annus). Te võtate seda annust iga päev 42 päeva (või kuni 49 päeva) jooksul ja saate samal ajal kiiritusravi.

Temozolomide HEXALi manustamise võib edasi lükata või lõpetada vererakkude arvu põhjal ja selle alusel, kuidas te ravi samaaegse faasi ajal talute.

Kui kiiritusravi on lõppenud, katkestate teie ravi 4 nädalaks. See annab teie organismile võimaluse taastuda.

Siis alustate te monoteeraapia faasi.

Temozolomide HEXALi annus ja viis, kuidas seda monoteeraapia faasis võtate, on teistsugune. Teie arst määrab teile täpse annuse. Selles faasis võib olla kuni 6 raviperioodi (tsükli). Igaüks kestab 28 päeva. Te võtate Temozolomide HEXALi uue annusena iga tsükli 5 esimese päeva (“annustamise päevad”) jooksul. Esmane annus on 150 mg/m². Seejärel olete te 23 päeva ilma Temozolomide HEXALita. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.

Pärast 28-ndat päeva algab uus ravitsükkel. Te võtate jälle Temozolomide HEXALi üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temozolomide HEXALita. Arst võib Temozolomide HEXALi 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 Temozolomide HEXALi

Temozolomide HEXALi ravitsükkel kestab 28 päeva.

Te võtate esimese viie päeva jooksul ainult Temozolomide HEXALi. Igapäevane annus sõltub sellest, kas te olete eelnevalt keemiaravi saanud.

Kui te ei ole eelnevalt keemiaravi saanud, on Temozolomide HEXALi esimeseks annuseks 200 mg/m² üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul. Kui te olete varem keemiaravi saanud, on Temozolomide HEXALi esimeseks annuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul.

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

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

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

Kuidas Temozolomide HEXALi võtta

Võtke teile määratud Temozolomide HEXALi 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 ega närida. Kui kapsel on kahjustatud, vältige kapsli pulbri kokkupuudet oma naha, silmade või ninaga. Kui teil satub kogemata natuke pulbrit silmadesse või ninna, siis uhage vastavat kohta veega.

Teile välja kirjutatud Temozolomide HEXALi annuse põhjal võite te iga ravitsükli annustamise päeval võtta mitu kapslit, mille tugevused on erinevad (toimeaine sisaldus mg-des). Kapsli kaane värvus on iga tugevusel erinev (vt alltoodud tabel).

Tugevus	Kaane värv
Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid	roheline
Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid	kollane
Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid	roosa
Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid	läbipaistev sinine
Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid	punakaspruun
Temozolomide HEXAL 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 Temozolomide HEXALi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravimi võtmisega eksimisel võivad olla tõsised tagajärjed tervisele.

Kui te võtate Temozolomide HEXALi rohkem, kui ette nähtud

Kui te kogemata võtsite rohkem Temozolomide HEXALi kapsleid, kui teile määratud, pöörduge otsekohe oma raviarsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui te unustate Temozolomide HEXALi 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, või 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:

- raskekuuline allergiline (ülitundlikkus-) reaktsioon (nahalööve, hingeldus või muud hingamisraskused);
- kontrollimatu verejooks;
- haigushood (krambid);
- palavik;
- külmavärinad;
- tõsine peavalu, mis ei möödu.

Ravi Temozolomide HEXALiga 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 Temozolomide HEXALi annust vähendada või ravi katkestada.

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- söögiisu kaotus, kõneraskused, peavalu;
- oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- lööve, juuste väljalangemine;
- väsimus.

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- infektsioonid, suu infektsioonid, haavainfektsioonid;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kehvasti magada;
- koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, kuivad või 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 (võib tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- peaju infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- uus või taasaktiveerunud tsütomegaloviirusinfektsioon;
- taasaktiveerunud B-hepatiidi viirusinfektsioon;
- teised vähkkasvajad, sh leukeemia;
- vererakkude arvu vähenemine (pansütopeenia, aneemia, leukopeenia);
- nahaalused punased täpid;
- magediabeet (sümptomiteks on rohke urineerimine ja janu tunne), 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, bilirubiinisalduse 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 paistetused, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus.

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 Temozolomide Hexali 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 sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°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 Temozolomide HEXAL sisaldab

- Toimeaine on temosolomiid.
Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid
Iga kapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid
Iga kapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid
Iga kapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid
Iga kapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid
Iga kapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 250 mg temozolomiidi.

- Teised kapsli koostisosad on:

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape.
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), indigokarmiin (E 132), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape.
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape.
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E 172), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape.
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), indigokarmiin (E 132), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape.
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid

- *Kapsli sisu:* veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape
- *Kapsli ümbris:* želatiin, titaandioksiid (E 171), vesi.
- *Trükitint:* šellak, must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid.

Kuidas Temozolomide HEXAL välja näeb ja pakendi sisu

Pudel

Kõvakapslid on pakendatud merevaikkollasest klaasist (tüüp 3) lastekindla polüpropüleenkorgiga pudelitesse, mis sisaldavad 5 või 20 kapslit. Pudelid sisaldavad ka kuivatusainega kotikest. Hoidke kotikest pudeli sees. Ärge neelake seda alla.

Multipakk (pudelid)

Multipakk sisaldab 20 kõvakapslit (4 pakki x 5 kõvakapsliga tüüp III pruunis klaaspudelis, millel on polüpropüleenist lastekork. Pudolid sisaldavad kuivatusainepakikest. Hoidke kuivatusainepakike pudelis. Ärge neelake kuivatusainepakikest alla.)

Kotike

Iga kõvakapsel on pakendatud eraldi kotikesse. Iga pakend sisaldab 5 või 20 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Temozolomide HEXAL 5 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu **roheline** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “5”.

Iga kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

Temozolomide HEXAL 20 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu **kollane** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “20”.

Iga kapsel on ligikaudu 11,4 mm pikk.

Temozolomide HEXAL 100 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu **roosa** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “100”.

Iga kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

Temozolomide HEXAL 140 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu **sinine** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “140”.

Iga kapsel on ligikaudu 19,3 mm pikk.

Temozolomide HEXAL 180 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, läbipaistmatu **punakaspruun** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “180”.

Iga kapsel on ligikaudu 19,3 mm pikk.

Temozolomide HEXAL 250 mg kõvakapslid

Kõvakapslil on läbipaistmatu valge põhiosa, **valge** kaas ning peal musta tindiga märgistus. Kaanel on märgistus “TMZ” ja põhiosal on märgistus “250”.

Iga kapsel on ligikaudu 21,4 mm pikk.

Müügiloa hoidja

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

Tootja

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Saksamaa

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57

SL-1526 Ljubljana
Slovenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH

Τηλ: +30 210 2811712

Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400

info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovskova 57,

SI-1000 Ljubljana

Σλοβενία

Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Köpenhamn S

Danmark

Tel: +45 6395 1000

info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

K.Valdemāra 33 – 29

LV-1010 Rīga

Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

A-6250 Kundl

Tel: +43 5338 2000

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> .

Muud teabeallikad

Infoleht on viimati koostöölstatud

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