

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 168 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä vihreä kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”5”.

Kapselin pituus on noin 15,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

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

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

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

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

Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa

Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Erietyiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Temozolomide HEXAL -valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Temotsolomisilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn väsymyksen ja uneliaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektiön reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b

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

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

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot

Yleinen:

Sädetysvaurio^k

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriiset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

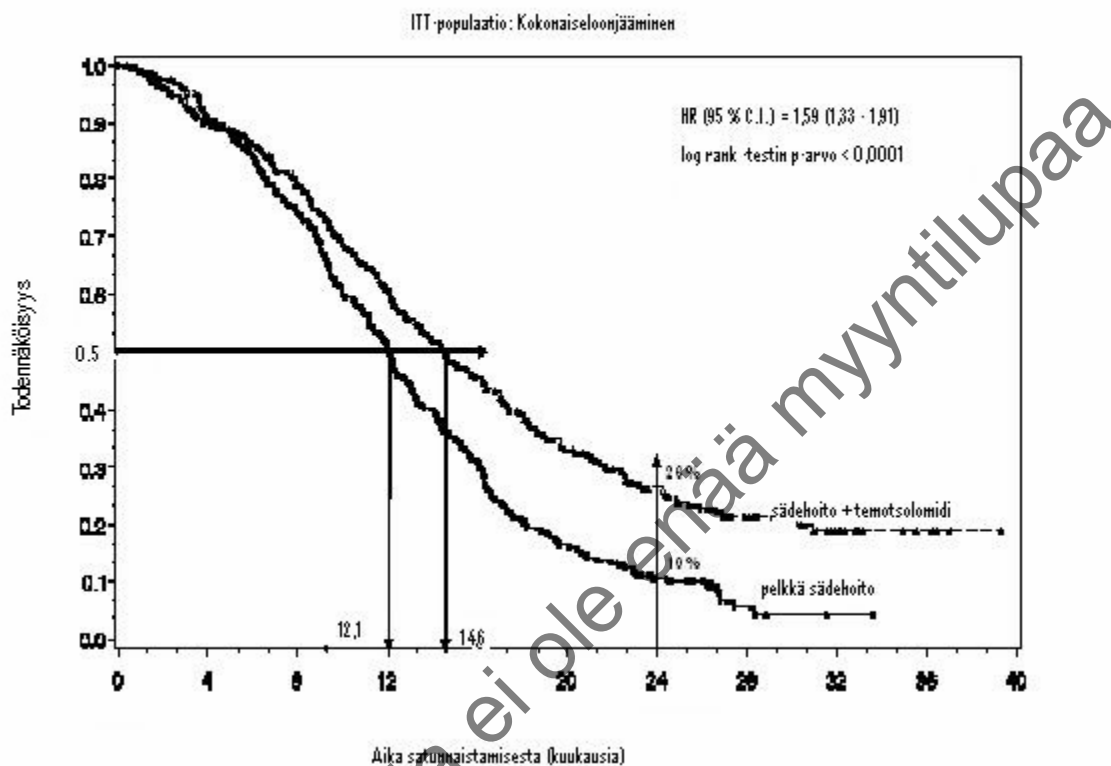
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan

mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

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

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä

oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Indigokarmiini (E 132)
Puhdistettu vesi

Merkintämuste:

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172).
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia. Purkit sisältävät kuivatusainepussin. Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetyleeni (PET/alu/PE).
Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.
Pakkauskoko on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 14,6 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä keltainen kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”20”.

Kapselin pituus on noin 11,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL -valmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antimeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain

hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

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

Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoitossa

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoitossa

Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Eriyiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamista raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn väsymyksen ja uneliaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3–18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

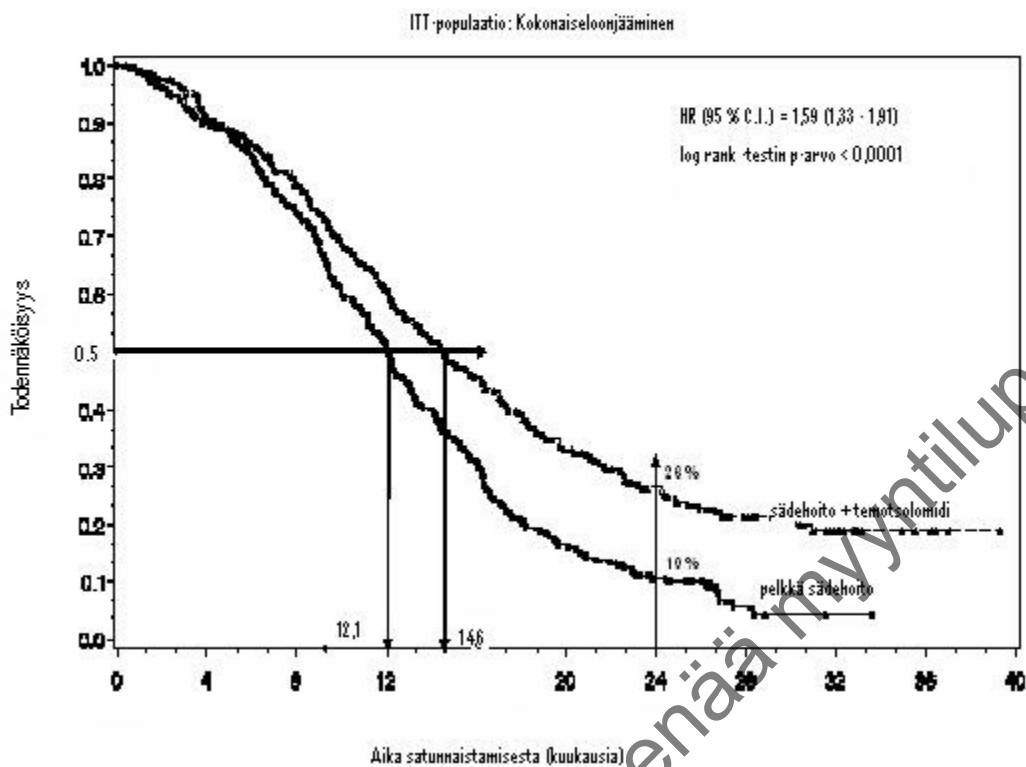
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

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

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

Uusiutuva anaplastinen astroosytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Puhdistettu vesi

Merkintämuste:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E 172).

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia.

Purkit sisältävät kuivatusainepussin.

Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetylenei (PET/alu/PE).

Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.

Pakkauskoko on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 73 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä vaaleanpunainen kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”100”.

Kapselin pituus on noin 15,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL -valmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antimeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain

hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

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

Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa

Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Eriyiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide HEXALia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn väsymyksen ja uneliaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettava temotsolomidia tutkittiin (3-18-vuotiailla) lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut aivorungon gliooma tai uusiutuva korkean laadun astrozytooma, ja hoito annetaan päivittäin 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

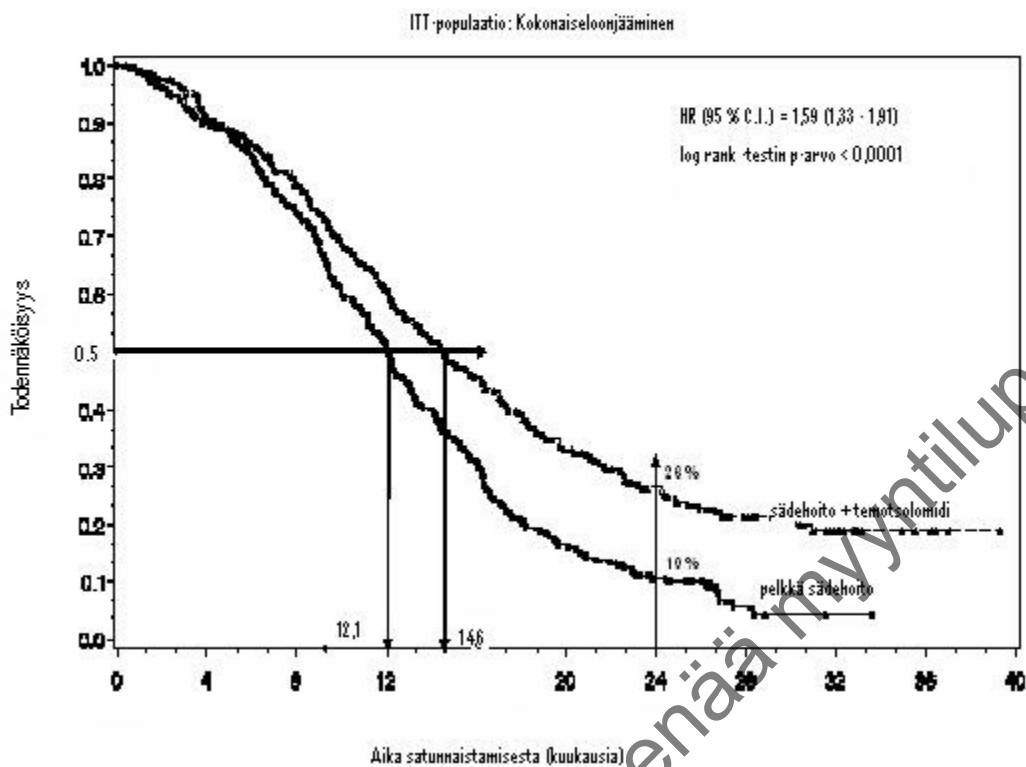
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

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

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

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A
Viinihappo
Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Puhdistettu vesi

Merkintämuste:

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172).
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia.
Purkit sisältävät kuivatusainepussin.
Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetyyleeni (PET/alu/PE).
Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.
Pakkauskoost on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskoost ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 140 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 102,2 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä läpinäkyvä sininen kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”140”.

Kapselin pituus on noin 19,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL -valmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antimeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämistä tai keskeyttämistä päätetään viikoittain

hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

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

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

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

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis carinii -keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide HEXALia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoito saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettava temotsolomidia tutkittiin (3-18-vuotiailla) lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut aivorungon gliooma tai uusiutuva korkean laadun astrozytooma, ja hoito annetaan päivittäin 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

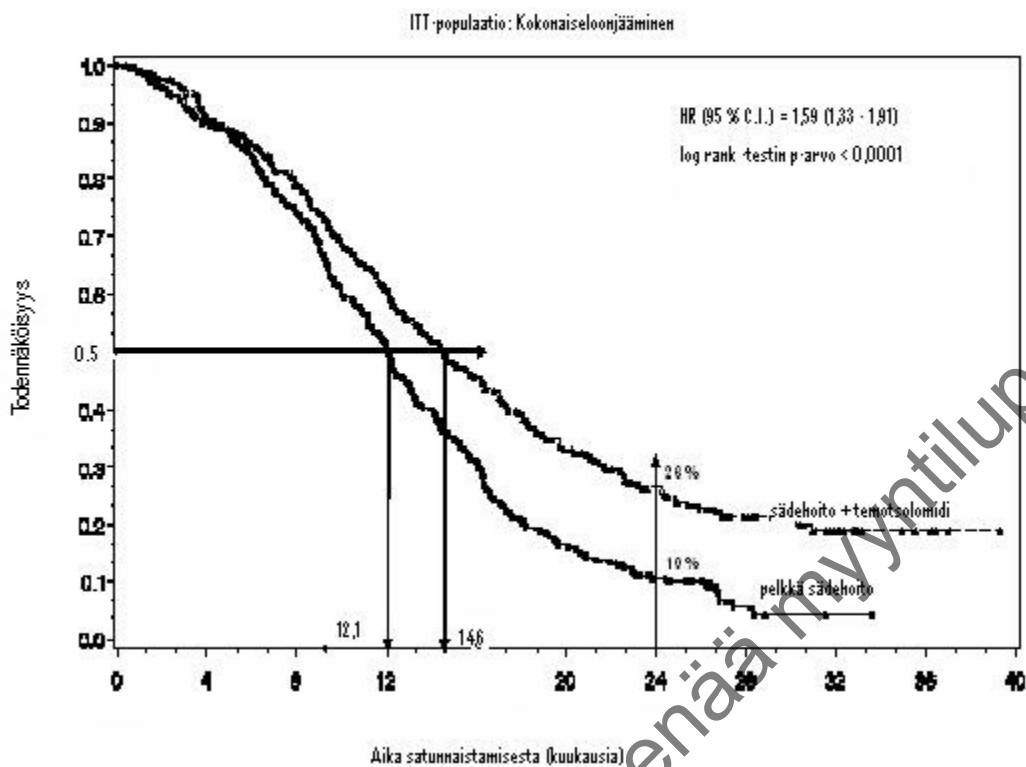
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

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

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

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigokarmiini (E 132)
Puhdistettu vesi

Merkintämuste:

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172).
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia. Purkit sisältävät kuivatusainepussin. Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetylenei (PET/alu/PE).
Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.
Pakkauskoko on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 180 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 131,4 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä kastanjanruskea kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”180”.

Kapselin pituus on noin 19,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL -valmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain

hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

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

Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa

Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Eriyiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

lääkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide HEXALia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoido saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin (3-18-vuotiailla) lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut aivorungon gliooma tai uusiutuva korkean laadun astrozytooma, ja hoito annetaan päivittäin 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

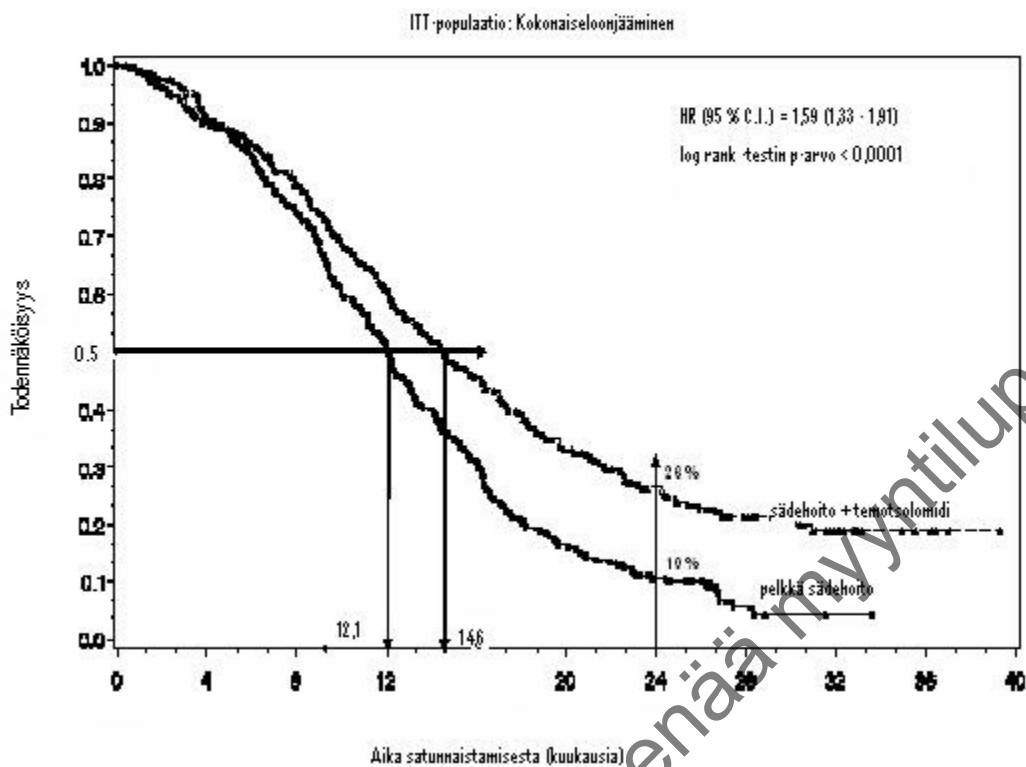
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

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

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

Uusiutuva anaplastinen astroosytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Puhdistettu vesi

Merkintämuste:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E 172).

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia.

Purkit sisältävät kuivatusainepussin.

Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetylenei (PET/alu/PE).

Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.

Pakkauskoko on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 182,5 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä valkoinen kansiosa, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”250”.

Kapselin pituus on noin 21,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide HEXAL -valmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide HEXAL -valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain

hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

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

Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiahoidossa

Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2–6, jos ei toksisuutta

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

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide HEXAL kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunisti-infektiot ja infektioiden uudelleen aktivoituminen

Opportunisti-infektioita (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume) ja infektioiden (kuten HBV, CMV) uudelleen aktivoitumista on havaittu TMZ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii –keuhkokuume

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

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

HBV

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleen aktivoitumisesta johtuvia hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin erikoistuneita asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on positiivinen hepatiitti B -serologia (myös potilaat, joilla sairaus on aktiivinen). Potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti hoidon aikana.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoito

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

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6)

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide HEXALia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää ja välttää saattamasta kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoito saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin (3-18-vuotiailla) lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut aivorungon gliooma tai uusiutuva korkean laadun astrozytooma, ja hoito annetaan päivittäin 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka tietoja on rajoitetusti, toleranssin oletetaan olevan sama lapsilla kuin aikuisillakin. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3-vuotiailla ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet, Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX03

Vaikutusmekanismi

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

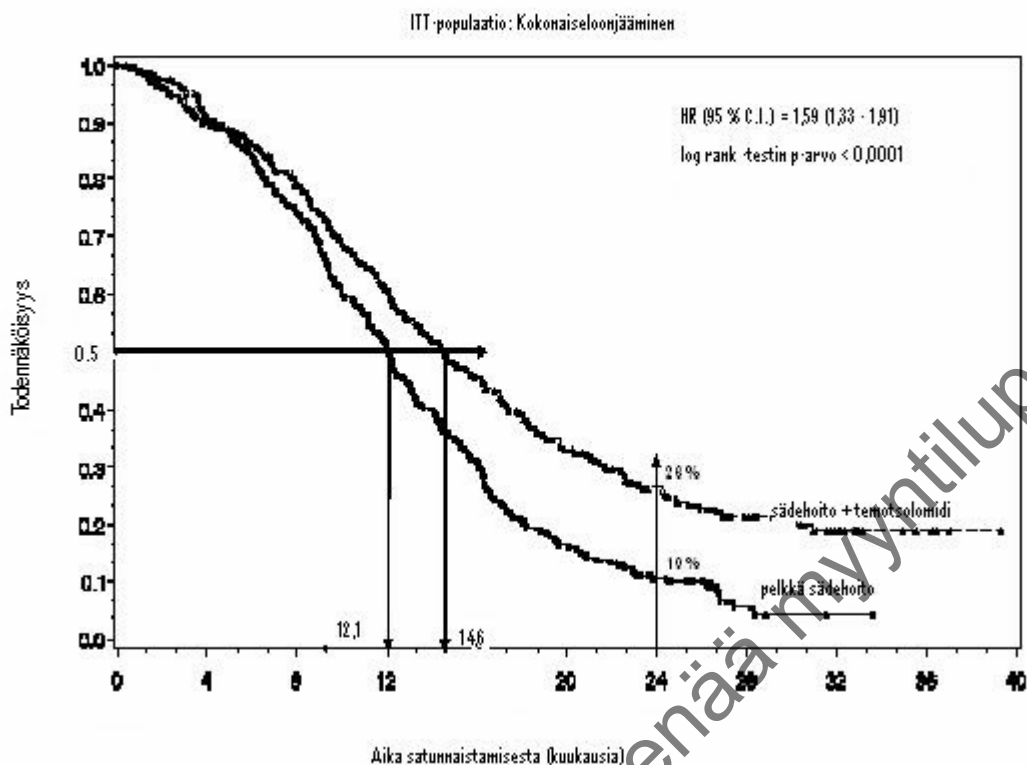
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

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



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

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

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

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori:
Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Puhdistettu vesi

Merkintämuste:
Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172).
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo

Ruskea lasipurkki (tyyppi III) polypropyleeniturvasulkimella, joka sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia.

Purkit sisältävät kuivatusainepussin.

Kotelo sisältää yhden pullon.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (4 pakkausta, joissa on 5 kovaa kapselia tyyppin III keltaisessa lasipullossa, jossa on turvasuljin ja kuivatusainepussi).

Annospussi

Annospussi: polyesteri/alumiini/polyetyyleeni (PET/alu/PE).

Kukin annospussi sisältää 1 kovan kapselin.

Pakkauskoko on 5 tai 20 kovaa kapselia erikseen suljetuissa annospusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 15. maaliskuu 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

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

A. ERÄN JULKAISEMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITUKSEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 140 mgovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 180 mgovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 250 mgovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/037

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/038

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/039

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/040

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/041

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN KERRANNAISPAKKAUSTEN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA)
ULKOPAKKAUS JA BLUE BOX -TIEDOT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/042

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi enää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/037 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/038 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/039 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi enikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/040 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi enikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/041 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 KOVAN KAPSELIN (NELJÄ 5 KAPSELIN PAKKAUSTA) KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO – ILMAN BLUE BOX –TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia, osa kerrannaispakkausta. Ei myytäväksi enää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/616/042 20 (neljä 5 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NIMILIPPU PULLOLLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 5 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 20 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 100 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 140 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 180 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA ON ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide HEXAL 250 mg kovat kapselit
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 x 1 kova kapseli annospussissa
20 x 1 kova kapseli annospussissa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen aine.

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide HEXAL 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 5 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 20 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 100 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 140 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 180 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide HEXAL 250 mg kapselit
temotsolomidi

Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 kapseli

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temozolomide HEXAL 5 mg kova kapseli

Temozolomide HEXAL 20 mg kova kapseli

Temozolomide HEXAL 100 mg kova kapseli

Temozolomide HEXAL 140 mg kova kapseli

Temozolomide HEXAL 180 mg kova kapseli

Temozolomide HEXAL 250 mg kova kapseli

temotsolomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Temozolomide HEXAL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temozolomide HEXAL -valmistetta
3. Miten Temozolomide HEXAL -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Temozolomide HEXAL -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Temozolomide HEXAL on ja mihin sitä käytetään

Temozolomide HEXAL sisältää temotsolomidi-nimistä ainetta, joka on kasvainten hoitoon tarkoitettu aine.

Temozolomide HEXAL on tarkoitettu potilaille, joilla on tietynlainen aivokasvain:

- Aikuisille, joilla on vastikään Temozolomide HEXAL todettu glioblastoma multiforme. Temozolomide HEXAL annetaan ensin sädehoidon yhteydessä (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen yksinään (monoterapiavaihe).
- 3-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sekä aikuisille, joilla on pahanlaatuinen gliooma, kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma. Temozolomide HEXAL -valmistetta käytetään näiden kasvainten hoitoon, kun niiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temozolomide HEXAL -valmistetta

Älä ota Temozolomide HEXAL -valmistetta

- jos olet allerginen temotsolomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos olet saanut allergisen reaktion dakarbatsiinista (DTIC-nimellä tunnettu syöpälääke). Allergisen reaktion merkkejä ovat kutinan tunne, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.
- jos tietynlaisten verisolujesi määrä on huomattavasti alentunut (myelosuppressio), kuten veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä. Nämä verisolut ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan sekä veren normaalissa hyytymisessä. Lääkäri määrää sinulle verikokeen, jotta varmistutaan, että näiden solujen määrä on riittävä ennen hoidon aloitusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Temozolomide HEXAL -valmistetta

- sinua tarkkaillaan huolellisesti rintaontelon tulehduksen vakavan muodon nimeltään *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen varalta. Jos olet vastikään diagnosoitu potilas (glioblastoma multiforme), saat Temozolomide HEXAL -valmistetta 42 vuorokauden ajan samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Tällöin lääkäri määrää sinulle myös lääkettä estämään tämän tyyppisen keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen.
- jos sinulla on koskaan ollut tai saattaa nyt olla hepatiitti B -infektio. Tämän syy on, että temozolomidi voi aiheuttaa hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumisen, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaat huolellisesti tämän infektion varalta, ennen kuin hoito aloitetaan.
- jos sinulla on alhainen punasolujen (anemia), valkosolujen tai verihiutaleiden määrä tai verenhyytymisongelmia ennen hoidon aloittamista tai niitä kehittyy hoidon aikana. Lääkäri saattaa pienentää lääkannostasi. Vakavissa tapauksissa lääkärisi saattaa keskeyttää, lopettaa tai muuttaa hoitoasi. Saatat myös tarvita muuta hoitoa. Joissakin tapauksissa voi olla välttämätöntä keskeyttää Temozolomide Hexal -hoito. Sinulta otetaan hoidon aikana säännöllisesti verikokeita, joiden avulla seurataan Temozolomide HEXAL -valmisteen aiheuttamia haittavaikutuksia verisoluisasi.
- koska sinulla on pieni riski muihin verisolujen muutoksiin, mukaan lukien leukemia.
- jos sinulla on pahoinvointia ja/tai oksentelua, jotka molemmat ovat hyvin yleisiä Temozolodine HEXAL -valmisteen haittavaikutuksia (ks. kohta 4), lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkettä (pahoinvointilääke) ehkäisemään oksentelua. Jos oksentelet usein ennen hoidon aloitusta tai sen aikana, kysy lääkäriltä neuvoa, mihin aikaan sinun olisi parasta ottaa Temozolomide HEXAL -valmistetta, kunnes oksentelu lakkaa. Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta samana päivänä.
- jos sinulla ilmenee kuumetta tai infektio-oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- jos olet yli 70-vuotias, saatat olla alttiimpi infektioille, mustelmille tai verenvuodolle.
- jos sinulla on ongelmia maksan tai munuaisten toiminnassa, Temozolomide HEXAL -annostasi joudutaan ehkä muuttamaan.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 3-vuotiaille, koska asiaa ei ole tutkittu. Tietoa yli 3-vuotiaista potilaista, jotka ovat ottaneet Temozolomide Hexal -valmistetta, on rajoitetusti.

Muut lääkevalmisteet ja Temozolomide HEXAL

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, ettei sinua ei tule hoitaa Temozolomide Hexal -valmisteella raskauden aikana, ellei se lääkärin mielestä ole selkeästi tarpeen.

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä Temozolomide Hexal -hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys on lopetettava Temozolomide HEXAL -hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

Temozolomidi Hexal voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, eivätkä he saa saattaa kumppaniaan raskaaksi ainakaan kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. On suositeltavaa pyytää sperman säilömiseen liittyvää tietoa ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ottaessasi Temozolomide HEXAL -valmistetta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai uniseksi. Siinä tapauksessa älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita äläkä myös pyöräile ennen kuin tiedät, miten lääke vaikuttaa (katso kohta 4).

Temozolomide HEXAL sisältää laktoosia ja natriumia

Temozolomide Hexal sisältää laktoosia (eräänlainen sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

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

3. Miten Temozolomide HEXAL -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja hoidon kesto

Lääkäri määrittää Temozolomide HEXAL -annoksesi. Tämä perustuu kokoosi (paino ja pituus) sekä jos sinulla on uusiutuva kasvain ja jos olet aiemmin saanut kemoterapiahoitoa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle muita lääkevalmisteita (pahoinvointilääkkeitä) otettavaksi Temozolomide HEXAL -valmistetta ennen ja/tai sen jälkeen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi tai hillitsemiseksi.

Potilaat, joilla on vastikään diagnosoitu glioblastoma multiforme

Jos olet vastikään diagnosoitu potilas, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- hoito samanaikaisesti sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ensin
- sitten hoito pelkällä Temozolomide HEXAL -valmisteella (monoterapiavaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temozolomide Hexal -lääkityksen annoksella 75 mg temozolomidia kehon pinta-alan m² kohden (tavanomainen annos). Otat annoksen päivittäin 42 vuorokauden ajan (enintään 49 vuorokautta) samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Temozolomide HEXAL -annosta voidaan myöhäistää tai se voidaan lopettaa riippuen veriarvoistasi ja siitä, miten siedät lääkettä samanaikaisen vaiheen aikana.

Kun sädehoito loppuu, hoito keskeytetään 4 viikon ajaksi. Näin elimistösi saa mahdollisuuden toipua. Sitten aloitat monoterapiavaiheen.

Monoterapiavaiheen aikana annos ja tapa, jolla otat Temozolomide HEXAL -valmistetta tämän vaiheen aikana, on erilainen.

Lääkäri määrää sinulle sopivan tarkan annoksen. Hoitajaksoja (syklejä) voi olla enintään 6. Kukin kestää 28 päivää. Otat uuden annoksen Temozolomide Hexal -valmistetta yksinään kerran päivässä kunkin jakson ensimmäisten 5 päivän ajan ("annospäivät"). Ensimmäinen annos on 150 mg/m². Tämän jälkeen olet 23 päivää ilman Temozolomide Hexal -valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

28. päivän jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Otat jälleen Temozolomide HEXAL -valmistetta kerran päivässä 5 päivän ajan ja sitten olet 23 päivää ilman. Temozolomide HEXAL -annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosykliden aikana.

Potilaat, joilla kasvain on uusiutunut tai edennyt (maligni gliooma, kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma) ja jotka ottavat vain Temozolomide HEXAL -valmistetta:

Temozolomide Hexal -hoitajakso kestää 28 päivää.

Otat Temozolomide Hexal -valmistetta yksinään kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Tämä päivittäinen annos riippuu siitä, oletko aiemmin saanut kemoterapiaa.

Jos et ole aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temozolomide Hexal -annos on 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temozolomide Hexal -annos on 150 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan.

Tämän jälkeen olet 23 päivää ilman Temozolomide Hexal -valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

Päivän 28 jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Otat jälleen Temozolomide HEXAL -valmistetta kerran päivässä 5 päivän ajan ja sen jälkeen olet 23 päivää ilman Temozolomide HEXAL -valmistetta.

Ennen uuden hoitosyklin aloittamista sinulle tehdään verikokeita, joista ilmenee, pitääkö Temozolomide HEXAL -annostasi muuttaa. Riippuen verikokeiden tuloksista lääkäri voi muuttaa seuraavassa hoitosyklissä saamaasi annosta.

Miten Temozolomide HEXAL -valmistetta otetaan

Ota sinulle määrätty Temozolomide HEXAL -annos kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Ota kapselit tyhjään mahaan, esimerkiksi vähintään tunti ennen aamiaista. Niele kapseli(t) kokonaisuena vesilasillisen kera. Älä avaa tai pureskele kapseleita. Jos kapseli on rikkoutunut, vältä jauheen kosketusta iholle, silmiin tai nenään. Jos jauhetta pääsee vahingossa silmiin tai nenään, huuhto alue vedellä.

Riippuen lääkärin määräämästä annoksesta voit joutua ottamaan kerralla enemmän kuin yhden kapselin, mahdollisesti eri vahvuisia (vaikuttavan aineen määrä milligrammoina). Eri vahvuisilla kapseleilla on eriväriset kansiosat (ks. oheinen taulukko).

Vahvuus	Korkin väri
Temozolomide Hexal 5 mg kovat kapselit	vihreä
Temozolomide Hexal 20 mg kovat kapselit	keltainen
Temozolomide Hexal 100 mg kovat kapselit	vaaleanpunainen
Temozolomide Hexal 140 mg kovat kapselit	sininen
Temozolomide Hexal 180 mg kovat kapselit	tummanpunainen
Temozolomide Hexal 250 mg kovat kapselit	valkoinen

Varmistu, että ymmärrät ja muistat,

- kuinka monta kapselia sinun tulee ottaa jokaisena annospäivänä. Pyydä, että lääkäri tai farmaseutti kirjoittaa sen paperille (myös väritunnukset).

- mitkä ovat annospäiväsi.

Varmista annoksesi lääkärin kanssa aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista, sillä se voi olla eri kuin aiemmassa hoitosyklissä.

Ota Temozolomide HEXAL -valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Virheillä annoksen ottamisessa voi olla vakavia terveydellisiä seurauksia.

Jos otat enemmän Temozolomide HEXAL -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, apteekkiin tai sairaanhoitajaan, mikäli olet vahingossa ottanut enemmän Temozolomide HEXAL -valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Temozolomide HEXAL -valmistetta

Ota unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Jos valmiste on jäänyt ottamatta koko päivän, ota yhteyttä lääkäriin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ilmoita välittömästi lääkärillesi, jos saat jonkin seuraavista:

- vakava allerginen (yliherkkyys) reaktio (nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen tai muut hengitysvaikeudet),
- kontrolloimaton verenvuoto
- kohtauksia (kouristuksia)
- kuume
- vilunväristykset
- voimakas päänsärky, joka ei mene ohi.

Temozolomide HEXAL -hoito saattaa vähentää tietynlaisten verisolujen määrää. Tämä saattaa johtaa herkempään mustelmien muodostumiseen tai verenvuotoon, anemiaan (punasolujen vähyys), kuumeiluun ja heikentyneeseen infektioiden vastustuskykyyn. Verisolujen väheneminen on yleensä lyhytaikaista. Toisinaan se saattaa pitkittyä ja johtaa erittäin vaikeaan anemian muotoon (aplastinen anemia). Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisin väliajoin ja päättää, tarvitaanko jotain erityistä hoitoa. Joissain tapauksissa Temozolomide HEXAL -annosta täytyy pienentää tai hoito lopettaa.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruokahalun menetys, puhumisvaikeudet, päänsärky
- oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ummetus
- ihottuma, hiustenlähtö
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, suun infektiot, haavainfektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombositopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen

- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppaustason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuaistin muutokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kuivat tai kipeät silmät
- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut
- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen
- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- aivoinfektiot (herpeettinen meningoencefaliitti), myös kuolemaan johtavia tapauksia
- uudet tai uudelleen aktivoituneet sytomegalovirusinfektiot
- uudelleen aktivoituneet hepatiitti B -virusinfektiot
- sekundäärinen syöpä, mukaan lukien leukemia
- verisolujen väheneminen (pansytopenia, anemia, leukopenia)
- punaiset läiskät ihon alla
- vesitystauti (diabetes insipidus; oireita ovat lisääntynyt virtsaneritys sekä janon tunne), veren alhainen kaliumtaso
- mielialan vaihtelut, aistiharhat
- osittainen halvaus, hajuaistin muutos
- kuulon heikkeneminen, keskikorvan tulehdus
- sydämentykytys, kuumat aallot
- vatsan turvotus, ulosteenpidätysvaikeus, peräpukamat, suun kuivuminen
- maksatulehdus ja maksavaurio (mukaan lukien kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta), kolestaasi, bilirubiinin määrän lisääntyminen
- rakkulat keholla tai suussa, ihon hilseileminen, ihottuman puhkeaminen, kivulias ihon punoitus, vaikea ihottuma, johon liittyy ihon turvotusta, myös kämmenissä ja jalkapohjissa
- herkistyminen auringonvalolle, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihonvärin muutos
- virtsaamisvaikeudet
- emättimen verenvuoto, emättimen ärsytys, puuttuvat tai runsaat kuukautiset, kipu rinnoissa, seksuaalinen kyvyttömyys
- lihasvärinä, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, jano, häiriö hampaissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän valmisteen turvallisuudesta.

5. Temozolomide HEXAL -valmisteen säilyttäminen

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

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.”/”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pullo

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Kerrannaispakkaus (pullot)

Kerrannaispakkaus, jossa on 20 kovaa kapselia (Neljä 5 kovaa kapselia keltaisessa lasipullossa, joka on tyyppi 3 lasia ja jossa on turvasuljin. Pullot sisältävät kuivausainepussin. Kuivausainepussi on säilytettävä pullossa. Sitä ei saa niellä.)

Annospussi

Säilytä alle 25 °C.

Kerro apteekkiin, mikäli huomaat kapseleiden ulkonäön olevan poikkeava.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temozolomide HEXAL sisältää

- Vaikuttava aine on temotsolomidi.

Temozolomide HEXAL 5 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Temozolomide HEXAL 20 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Temozolomide HEXAL 100 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Temozolomide HEXAL 140 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Temozolomide HEXAL 180 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Temozolomide HEXAL 250 mg kova kapseli
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

- Muut aineet ovat

Temozolomide HEXAL 5 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), indigokarmiini (E 132), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Temozolomide HEXAL 20 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Temozolomide HEXAL 100 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Temozolomide HEXAL 140 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Temozolomide HEXAL 180 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Temozolomide HEXAL 250 mg kova kapseli

- *Kapselin sisältö:* vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo.
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E 171), puhdistettu vesi.
- *Merkintämuste:* shellakka, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pullo

Kovat kapselit on pakattu ruskeisiin lasipulloihin (lasityyppi III), jossa on polypropyleeniturvasuljin. Jokainen purkki sisältää 5 tai 20 kapselia. Purkki sisältää myös kuivatusainepussin. Säilytä kuivatusainepussi purkissa. Ei saa niellä.

Annospussi

Kukin kova kapseli (kapseli) on yksittäinpakattu annospussiin. Kukin pakkaus sisältää 5 tai 20 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Temozolomide HEXAL 5 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä **vihreä kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”5”. Kapselin pituus on noin 15,8 mm.

Temozolomide HEXAL 20 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä **keltainen kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”20”.

Kapselin pituus on noin 11,4 mm.

Temozolomide HEXAL 100 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä **vaaleanpunainen kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”100”.

Kapselin pituus on noin 15,8 mm.

Temozolomide HEXAL 140 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä läpinäkyvä **sininen kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”140”.

Kapselin pituus on noin 19,3 mm.

Temozolomide HEXAL 180 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä **kastanjanruskea kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”180”.

Kapselin pituus on noin 19,3 mm.

Temozolomide HEXAL 250 mg kova kapseli

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa sekä **valkoinen kansiosa**, ja ne on merkitty mustalla merkintämusteella. Kansiosaan on painettu merkintä ”TMZ”. Runko-osaan on painettu merkinnät ”250”.

Kapselin pituus on noin 21,4 mm.

Myyntiluvan haltija

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

Valmistaja

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

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A

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

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

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 Kaupmannahöfn 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

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

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

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa