

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Blastomat 20 mg, kõvakapslid
Blastomat 100 mg, kõvakapslid
Blastomat 140 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

20 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.
100 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.
140 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

INN: *Temozolomidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 20 mg kõvakapsel sisaldab 384,3 mg veevaba laktoosi.
Üks 100 mg kõvakapsel sisaldab 61,7 mg veevaba laktoosi.
Üks 140 mg kõvakapsel sisaldab 86,4 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Blastomat 20 mg kõvakapslid
Oranž läbipaistmatu kapslikaas/valge läbipaistmatu kapslikeha, želatiinist kõvakapsel suurusega 0, kapslikehale on trükitud musta tindiga „20“.

Blastomat 100 mg kõvakapslid
Lilla läbipaistmatu kapslikaas/valge läbipaistmatu kapslikeha, želatiinist kõvakapsel suurusega 0, kapslikehale on trükitud musta tindiga „100“.

Blastomat 140 mg kõvakapslid
Sinine läbipaistmatu kapslikaas/valge läbipaistmatu kapslikeha, želatiinist kõvakapsel suurusega 0, kapslikehale on trükitud musta tindiga „140“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temosolomiid on näidustatud:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Blastomat kõvakapsleid tohib ainult ordineerida ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Blastomat'i manustatakse kombineeritult fokaalse radioterapiaga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temosolomiidi (TMZ) monoterapia tsükli (monoterapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-d manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse radioterapiaga (60 Gy manustatuna 30 fraktsioonis). Annust ei soovitata vähendada, kuid iga nädal tuleb otsustada TMZ manustamise edasilükkamise või katkestamise üle, lähtudes hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitest. TMZ manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (kuni 49-päeva), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- neutrofiilide koguarv (*absolute neutrophil count*, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
- üldise toksilisuse kriteeriumi (*common toxicity criteria*, CTC) mittehematoloogiline toksilisus \leq aste 1 (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

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

Tabel 1. TMZ annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse radioterapia ja TMZ korral

Toksilisus	TMZ katkestamine ^a	TMZ lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mittehematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC aste 2	CTC aste 3 või 4

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC mittehematoloogiline toksilisus \leq aste 1 (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Monoterapia faas

Neli nädalat pärast TMZ ja radioterapia samaaegse ravifaasi lõpetamist jätkatakse TMZ manustamist kuni 6 monoterapia tsükliks. Annus tsükli 1 (monoterapia) on 150 mg/m² üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Alates tsüklist 2 suurendatakse annust 200 mg/m², kui esimese tsükli ajal jäi CTC mitte hematoloogiline toksilisus astmele ≤ 2 (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. Kui teise tsükli annust ei suurendatud, tuleb seda teha järgmiste tsükli käigus. Kui annus on kord juba suurendatud, peab see jääma tasemele 200 mg/m² ööpäevas iga järgneva tsükli esimeseks 5 päevaks, v.a juhul, kui tekib toksilisus. Monoterapia faasi ajal tuleb annust vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

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

Tabel 2. TMZ annuse tasemed monoterapias

Annuse tase	TMZ annus (mg/m ² /ööpäevas)	Märkused
-1	100	Vähendamine enne toksilisust
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6. tsükli ajal juhul, kui toksilisus puudub

Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoterapia ajal

Toksilisus	Vähendada TMZ 1 annuse tasemeni ^a	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	<1,0 x 10 ⁹ /l	Vt kommentaari b
Trombotsüütide arv	<50 x 10 ⁹ /l	Vt kommentaari b
CTC mittehematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC aste 3	CTC aste 4 ^b

a: TMZ annuse tasemed on kirjas tabelis 2.

b: TMZ tuleb lõpetada, kui:

- annuse tasemel -1 (100 mg/m²) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- mittehematoloogilise toksilisuse (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) aste 3 taastub pärast annuse vähendamist.

Täiskasvanud ja 3-aastased või vanemad lapsed, kellel esineb retsidiiveeruv või progresseeruv pahaloolumuline glioom

Ravitsükli kestus on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ suukaudselt annusena 200 mg/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükli annuseni 200 mg/m² üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul eeldusel, et puudub hematoloogiline toksilisus (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Lapsed

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

Maksa- või neerukahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli TMZ farmakokineetika võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksafunktsiooni raske kahjustusega (Child-Pugh' klass C) või kerge neerukahjustusega patsientidele TMZ manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustusega või igasuguse raskusastmega neerukahjustusega patsientidel oleks vaja annuseid vähendada. Sellele vaatamata tuleb TMZ manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Eakad

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

Manustamisviis

Blastomat kõvakapslite manustamisel peab patsient olema söömata.

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

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus dakarbasiini (DTIC) suhtes.
- Raskekujuline müelosupressioon (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oportunistlikud infektsioonid ja infektsioonide reaktiveerumine

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

Herpeetiline meningoentsefaliit

Turuletulekujärgselt on täheldatud herpeetilist meningoentsefaliiti (sh surmaga lõppenud juhud) patsientidel, kes said TMZ-i kombinatsioonis kiiritusraviga, sealhulgas samaaegselt steroide kasutanud patsiendid.

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-d kombineeritult radioteraapiaga, olid eriti dispooneeritud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) tekkeriskile. Seetõttu on PCP-vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (maksimaalselt 49-päeva) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-d ja RT-d, seda hoolimata lümfotsüütide arvust. Kui tekib lümfopeenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata, kuni lümfopeenia paranemiseni \leq aste 1.

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

HBV

Teatatud on mõningatel juhtudel surmaga lõppenud B-hepatiidi viiruse (HBV) põhjustatud hepatiidist. Enne ravi alustamist positiivse B-hepatiidi seroloogiaga (sh aktiivsed haigusjuhud) patsientidel, tuleb pidada nõu maksahaiguse ravis kogenud spetsialistiga. Ravi ajal tuleb patsiente vastavalt jälgida ja ravi kohaldada.

Maksatoksilisus

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

Maliigsused

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

Antiemeetiline ravi

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

Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

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

Retsidiveeruva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsüklike kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. raskusaste) oksendamist, võib osutada vajalikuks antiemeetiline ravi.

Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, sh pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sh karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$. Täisvere analüüs tuleb teha 22. päeval (21 päeva pärast esimest annust) või 48 tunni jooksul sellest päevast alates, samuti on vajalik iganädalane täisvere kontroll, kuni neutrofiilide koguarv $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli annust ühe astme võrra vähendada (vt lõik 4.2). Annuse astmeteks on 100 mg/m², 150 mg/m² ja 200 mg/m². Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m².

Lapsed

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

Eakad (>70-aastased)

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

Naispatsiendid

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

Meespatsiendid

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

Abiained

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H₂-retseptorite blokaatorid ega fenobarbitaal. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

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

TMZ kasutamine kombinatsioonis teiste müelosupressiivsete ravimitega võib suurendada müelosupressiooni tõenäosust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed rasedate kohta. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-d annuses 150 mg/m², täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). TMZ-d ei tohi rasedatele manustada. Rasedusaegse kasutamise vajadusel tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

TMZ eritumise kohta inimese rinnapiima andmed puuduvad; seetõttu tuleb imetamine TMZ-ravi ajal katkestada.

Fertiilses eas naised

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

Meeste fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet väsimuse ja unisuse tõttu (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute kogemus

Patsientidel, kes said TMZ ravi kliinilistes uuringutes, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, isutus, peavalu, väsimus, krambid ja lööve. Enamikust hematoloogilistest

kõrvaltoimetest teatati sageli; 3. ja 4. astme laboratoorsete tulemuste esinemissagedus on toodud tabeli 4 järel.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

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

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

^a Hõlmab: farüngiit, nasofarüingeaalne farüngiit, streptokokk-farüngiit

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

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

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

Retsidiveeruv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Laboratoorsed tulemused

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

Sugu

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

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m² (tsükli koguannus 5 ööpäeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annuste puhul, kuid suuremate annuste korral oodatavalt raskemal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguannus 5 ööpäeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniast, püreksiast, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sh lümfotsüütide supressiooni kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli raske ja pikaajaline ning lõppes surmaga. Üleannustamise korral on vaja läbi viia hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidiasoolkarboksamiidiks (MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

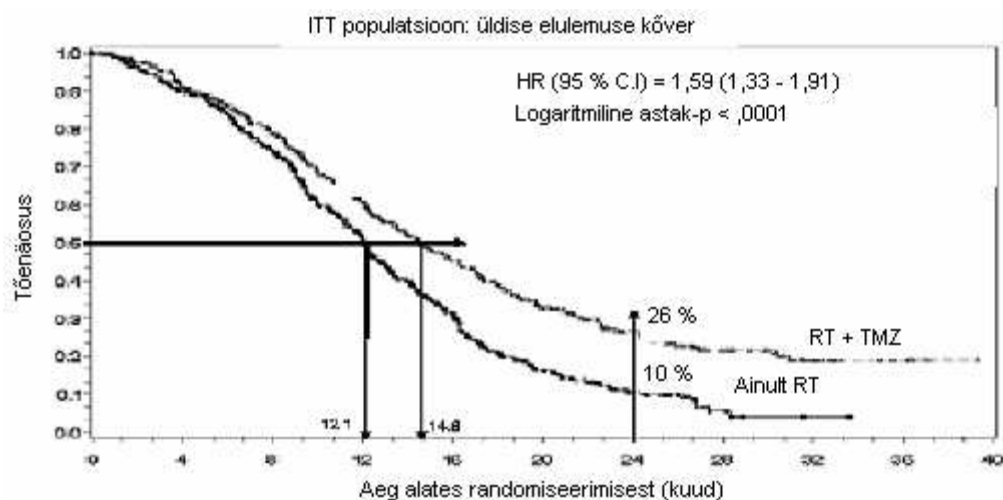
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks kas TMZ + radioterapiat (n=287) või ainult radioterapiat (n=286). Patsiendid, kes said TMZ + radioterapiat (radioterapia grupp) said samal ajal TMZ-d (75 mg/m²) üks kord ööpäevas, alustades radioterapia esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast radioterapia lõppu monoterapia TMZ-ga (150...200 mg/m²) iga 28-päevase tsükli 1...5-ndal päeval, kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollgrupi patsiendid said ainult radioterapiat. *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) profülaktika oli vajalik nii radioterapia kui TMZ kombineeritud ravi ajal.

TMZ-d manustati elupäästva ravimina järeldaasis 282 patsiendist 161 patsiendile (57%), kes kuulusid ainult radioterapia gruppi ning 277 patsiendist 62 patsiendile (22%), kes kuulusid TMZ + radioterapia gruppi.

Üldise elulemuse riskisuhe (HR) oli 1,59 (95% CI HR=1,33...1,91 jaoks) logaritmilise astmega p <0,0001 TMZ grupi kasuks. Elulemuse eeldatav tõenäosus 2 aastat või enam (26% vs 10%) on kõrgem radioterapia + TMZ grupis. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide radioterapiale TMZ samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse (*overall survival*, OS) paranemist võrreldes ainult radioterapiat saanutega (joonis 1).



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

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega patsientide alamgrupis (WHO PS=2, n=70), kus üldine elulemus ja aeg haiguse progressioonini olid sarnased mõlemas uuringugrupis. Siiski, ühtki nimetatud patsientide alamgrupile mittevastuvõetavat riski ei ilmnenud.

Retsidiveeruv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Kirurgilise ravi ja radioteraapia järgselt progresseerunud või retsidiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (Karnofsky performance status – Karnofsky jõudlusaste [KPS] ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-ga tehtud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ vs prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus määrati kindlaks progressioonivaba elulemus MRT-uuringu tulemuse või neuroloogilise seisundi halvenemise põhjal. Mittevõrdlevas uuringus oli progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes 19%, keskmine progressioonivaba elulemus oli 2,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 5,4 kuud. Ravile allumise koguprotsent (*objective response rate*, ORR) oli MRT-uuringute põhjal 8%.

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

Nii neuroloogilise staatus halvenemist kui ka jõudlusastme vähenemist (KPS <70 või vähemalt 30-punktiline vähenemine) ajas kirjeldavate andmete põhjal olid TMZ tulemused võrreldes prokarbasiiniga paremad. Keskmiselt progresseerus haigus nimetatud näitajateni TMZ rühmas 0,7 kuni 2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmiline astak- $p = < 0,01 \dots 0,03$).

Retsidiveeruv anaplastiline astrotsütoom

Multitsentrilises, prospektiivses II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsidiveerumisel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus (PFS) 46%. Keskmine progressioonivaba elulemus (PFS) oli 5,4 kuud. Keskmine üldine elulemus oli 14,6 kuud. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil (n = 162) oli ravivastus tsentraalse retsensendi hinnangul 35% (13 täieliku ja 43 osalise vastusega). 43 patsiendil täheldati haiguse stabiliseerumist. 6-kuuline tüsistustevaba elulemus oli ravikavatsuslikus populatsioonis

44% ja keskmine tüsistustevaba elulemus 4,6 kuud, mis sarnanes progressioonivaba elulemust kirjeldavate tulemustega. Nõuetele vastavas histoloogilise uuringu populatsioonis olid tulemused efektiivsuse osas sarnased. Radioloogiliselt objektiivse vastuse saamine või progressioonivaba staatuse säilitamine oli tugevalt seotud elukvaliteedi säilitamise või paranemisega.

Lapsed

Suu kaudu manustatavat TMZ-d on ajutüve retsidiiveeruva glioomiga või retsidiiveeruva raskekujulise astrotsütoomiga lastel (vanus 3...18 aastat) uuritud annustamisrežiimi puhul, kus ravimit manustati 5 ööpäeva jooksul iga 28 päeva järel. TMZ talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triasen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O⁶ ja N⁷ asendis. Mis puutub TMZ AUC-sse, siis MTIC ja AIC toime on vastavalt ~2,4% ja 23%. *In vivo* on MTIC poolväärtusaeg $t_{1/2}$ sarnane TMZ omaga – 1,8 tundi.

Imendumine

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

Jaotumine

TMZ seondumine plasmavalkudega on vähene (10%...20%), mistõttu eeldatavasti ei esine koostoimeid preparaatidega, mille seondumine plasmavalkudega on suur. Inimestel läbi viidud PET-uuringud ja prekliinilised andmed viitavad sellele, et TMZ läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ning on määratav tserebrospinaalvedelikus. Penetratsioon tserebrospinaalvedelikku sedastati ühel patsiendil; TMZ ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus oli AUC põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomuuringute andmetega.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 1,8 tundi. ¹⁴C peamiseks eritusteeks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidiasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena. Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg annusest ei olene.

Eripopulatsioonid

Populatsioonil põhineva TMZ farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubaka tarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide plasma farmakokineetilised profiilid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga. AUC-i väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanutel patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel viidi läbi ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisuse uuringud. Esmasteks toksilisuse märklaudorganiteks olid luuüdi, lümforetikulaarne süsteem,

munandid, mao-sooletrakt; suuremate annuste korral (mis olid surmavad 60%...100% uuritud rottidele ja koertele) täheldati reetina taandarengut. Enamik toksilistest toimetest oli pöörduva iseloomuga, välja arvatud isasloomade reproduktiivsüsteemis avaldunud kõrvaltoimed ja reetina taandareng. Sellele vaatamata ei peetud nimetatud leidu kliiniliselt oluliseks, sest reetina taandarengut põhjustavad annused olid surmavad ning samuti pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

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

Ames/salmonella ja inimese perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni testid andsid positiivse mutageense tulemuse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

veevaba laktoos
kolloidne veevaba ränidioksiid
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat
viinhape
steariinhape

Kapsli kest

Blastomat 20 mg kõvakapslid:

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

Blastomat 100 mg kõvakapslid:

želatiin
titaandioksiid (E 171)
punane raudoksiid (E 172)
indigokarmiin – FD&C Sinine2 (E 132)

Blastomat 140 mg kõvakapslid:

želatiin
titaandioksiid (E 171)
indigokarmiin – FD&C Sinine2 (E 132)

Trükk

Must tint:
šellak

propüleenglükool
puhastatud vesi
tugev ammooniumi lahus
kaaliumhüdrosiid
must raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Kotikesed

Blastomat 20 mg kõvakapslid:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Blastomat 100 mg ja 140 mg kõvakapslid:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

Valged, läbipaistmatud kõrgtihedusega polüetüleenist pudelid lastekindla polüpropüleenkorgiga, mis on varustatud polüester sisetihendiga, sisaldavad 5 kõvakapslit.

Karbis on üks pudel.

Kotikesed

Kotikesed on valmistatud paber lineaarsest madalatihedusega polüetüleenist (välimine kiht), alumiiniumist ja etüleen akrüülhappe kopolümeerist (sisemine kiht). Iga kotike sisaldab 1 kõvakapsli ja väljastatakse kartongkarbis.

Karp sisaldab 5 või 20 eraldi kotikestes kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolni Mecholupy
102 37 Praha 10
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 799312
100 mg: 799612
140 mg: 799512

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.10.2012.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022