

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Blastomat 20 mg, kõvakapslid
Blastomat 100 mg, kõvakapslid
Blastomat 140 mg, kõvakapslid
Blastomat 250 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

20 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.
100 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.
140 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.
250 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

INN: *Temozolomidum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Iga 20 mg kõvakapsel sisaldab 384,3 mg veevaba laktoosi.
Iga 100 mg kõvakapsel sisaldab 61,7 mg veevaba laktoosi.
Iga 140 mg kõvakapsel sisaldab 86,4 mg veevaba laktoosi.
Iga 250 mg kõvakapsel sisaldab 154,3 mg veevaba laktoosi.

Üks 20 mg kõvakapsel sisaldab 2 mg naatriumi.
Üks 100 mg kõvakapsel sisaldab 1 mg naatriumi.
Üks 140 mg kõvakapsel sisaldab 1 mg naatriumi.
Üks 250 mg kõvakapsel sisaldab 2 mg naatriumi.

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“.

Blastomat 250 mg kõvakapslid
Valge läbipaistmatu kapslikaas/valge läbipaistmatu kapslikeha, želatiinist kõvakapsel suurusega 0, kapslikehale on trükitud musta tindiga „250“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temosolomiid on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidele esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioteraapiaga (RT) ning järgnevalt 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 radioteraapiaga (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 radioteraapiaga (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 radioteraapia 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 radioteraapia samaaegse ravifaasi lõpetamist jätkatakse TMZ manustamist kuni 6 monoterapia tsükli. Annus tsüklis 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 toksilisust astmele ≤2 (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv (ANC) on ≥1,5 x 10⁹/l ja trombotsüütide arv on ≥100 x 10⁹/l. Kui teise tsükli annust ei suurendatud, tuleb seda teha järgmiste tsüklite 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 toksilisust. Monoteraapia faasi ajal tuleb annust vähendada või annustamine lõpetada vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhisteid.

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 monoteraapias

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 toksilisust puudub

Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal

Toksilisust	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 toksilisust (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 toksilisust;
- mittehematoloogilise toksilisust (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) aste 3 taastub pärast annuse vähendamist.

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

Ravitsükli kestus on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittedaanud 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 toksilisust (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Lapsed

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ-d ainult retsidiveeruva või progresseeruva pahaloomulise 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 oportunistlike infektsioone (nt *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik) ja infektsioonide reaktiveerumist (nt HBV, CMV) (vt lõik 4.8).

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-d kombineeritult radioterapiaga, olid eriti disponeeritud *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 analüüsi. 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).

Herpeetiline meningoentsefaliit

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

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 ravitsükli 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 pantsütopeniat, 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/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m^2 .

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 patsiendid (>70-aastased)

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

Meespatsiendid

TMZ-ga ravitavatel meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust (vt lõik 4.6).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapsli kohta, st 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 Blastomati manustada ilma toiduta.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H_2 -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). Blastomati 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 tuleb nõustada kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal.

Meeste fertiilsus

TMZ võib olla genotoksilise toimega. Seetõttu tuleb sellega ravitavatele meestele soovitada mitte eostada lapsi ravi ajal ja kuni 6 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

Kliiniliste uuringute kogemus

Patsientidel, kes on saanud TMZ-ravi nii esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral samaaegselt RT-ga või monoterapiiana pärast RT-d, või monoterapiiana retsidiveeruva või progresseerunud glioomi raviks, on väga sageli täheldatud kõrvaltoimed sarnased: iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, anoreksia, peavalu ja väsimus. Krampe esines väga sageli monoterapiat saanud esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientidel ning löövet esines väga sageli esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi patsientidel, kes said TMZ-d samaaegselt RT-ga ning samuti ka monoterapiiana, sageli esines löövet retsidiveeruva glioomiga patsientidel. Enamik hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines mõlema näidustuse korral sageli või väga sageli (tabelid 4 ja 5), esinemissagedusega 3...4 laboratoorses tulemus, mis on toodud igas tabelis.

Tabelites on kõrvaltoimed klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse grupid on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), harv ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), aeg-ajalt ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Tabelis 4 on toodud ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimed esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientidel samaaegse ravi ja monoterapiia faasides.

Tabel 4. Samaaegse ravi ja monoterapiia ajal ilmnunud kõrvaltoimed esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientidel

Organsüsteem	TMZ + samaaegne RT n = 288*	TMZ monoterapiia n = 224
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		
Sage:	Infektsioon, <i>Herpes simplex</i> , haavainfektsioon, farüngiit, suu kandidiaas	Infektsioon, suu kandidiaas
Aeg-ajalt:		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , gripitaolised sümptomid
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Sage:	Neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia	Palavik koos neutropeeniaga, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Aeg-ajalt:	Palavik koos neutropeeniaga, aneemia	Lümfopeenia, petehhiad
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>		
Aeg-ajalt:	Cushingi-laadne sündroom	Cushingi-laadne sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
Väga sage:	Anoreksia	Anoreksia
Sage:	Hüperglükeemia, kehakaalu langus	Kehakaalu langus
Aeg-ajalt:	Hüpokaleemia, alkaalse fosfataasi suurenemine, kehakaalu tõus	Hüperglükeemia, kehakaalu tõus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Sage:	Ängistus, emotsionaalne labiilsus, unetus	Ängistus, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus
Aeg-ajalt:	Agiteeritus, apaatia, käitumishäired, depressioon, hallutsinatsioonid	Hallutsinatsioonid, amneesia
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Väga sage:	Peavalu	Krambid, peavalu
Sage:	Krambid, teadvuse hägunesimine, unisus, afaasia, tasakaaluhäired, peeringlus, segasus, mäluhäired, kontsentreerumishäired, neuropaatia,	Hemiparees, afaasia, tasakaaluhäired, unisus, segasus, peeringlus, mäluhäired, kontsentreerumishäired, düsfaasia, neuroloogiline häire (NOS), neuropaatia,

	paresteesia, kõnehäire, treemor	perifeerne neuropaatia, paresteesia, kõnehäire, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, ekstrapüramidaalsed häired, hemiparees, ataksia, tunnetuse häired, düsfaasia, ebanormaalne kõnnak, hüpersteesia, hüpoesteesia, neuroloogiline häire (NOS), perifeerne neuropaatia	Hemipleegia, ataksia, koordineerimishäired, ebanormaalne kõnnak, hüpersteesia, tundlikkuse häired
Silma kahjustused		
Sage:	Nägemise ähmastumine	Nägemisvälja kahjustused, nägemise ähmastumine, diploopia
Aeg-ajalt:	Hemianopia, nägemisteravuse langus, nägemishäired, nägemisvälja kahjustused, silmavalu	Nägemisteravuse langus, silmavalu, kuiv silm
Kõrva ja labürindi kahjustused		
Sage:	Kuulmislangus	Kuulmislangus, tinnitus
Aeg-ajalt:	Keskõrvapõletik, tinnitus, hüperakuusia, kõrvavalu	Kurtus, vertiigo, kõrvavalu
Südame häired		
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid	
Vaskulaarsed häired		
Sage:	Hemorraagia, tursed, jalgade tursed	Hemorraagia, süvaveenide tromboos, jalgade tursed
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, hüpertensioon	Kopsuemboolia, tursed, perifeersed tursed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Sage:	Düspnoe, köha	Düspnoe, köha
Aeg-ajalt:	Pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus	Pneumoonia, sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit
Seedetrakti häired		
Väga sage:	Kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine	Kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine
Sage:	Stomatiit, diarröa, kõhuvalu, düspepsia, düsfaagia	Stomatiit, diarröa, düspepsia, düsfaagia, suukuivus
Aeg-ajalt:		Kõhupuhitus, roojapidamatus, seedetraktihäire (NOS), gastroenteriit, hemorroidid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage:	Lööve, alopeetsia	Lööve, alopeetsia
Sage:	Dermatiit, nahakuivus, erüteem, <i>pruritus</i>	Nahakuivus, <i>pruritus</i>
Aeg-ajalt:	Naha eksfoliatsioon, valgustundlikkusreaktsioon, pigmentatsiooni häired	Erüteem, pigmentatsiooni häired, suurenenud higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Sage:	Lihasnõrkus, artralgia	Lihasnõrkus, artralgia, skeetilihaste valu, müalgia
Aeg-ajalt:	Müopaatia, seljavalu, skeetilihaste valu, müalgia	Müopaatia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired		
Sage:	Urineerimissageduse suurenemine, kusepidamatus	Kusepidamatus
Aeg-ajalt:		Düsuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		

Aeg-ajalt:	Impotentsus	Vaginaalne hemorraagia, menorraagia, amenorröa, vaginiit, valu rindades
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage:	Väsimus	Väsimus
Sage:	Allergiline reaktsioon, palavik, kiirituskahjustus, näoturse, valu, maitsetundlikkuse häired	Allergiline reaktsioon, palavik, kiirituskahjustus, valu, maitsetundlikkuse häired
Aeg-ajalt:	Asteenial, nahaõhetus, kuumahood, seisundi ägenemine, külmavärinad, keelevärvuse muutus, parosmia, janu	Asteenial, näoturse, valu, seisundi ägenemine, külmavärinad, hammaste kahjustused
Uuringud		
Sage:	ALAT tõus	ALAT tõus
Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, gamma GT tõus, ASAT tõus	

*Patsient, kes oli randomiseeritud ainult RT gruppi, sai TMZ + RT.

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ, annustamist piirav toksilisus. Kui ristuvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoteeraapia 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

Kliinilistes uuringutes olid sagedamini esinevateks raviga seotud kõrvaltoimeteks seedetrakti häired, eeskätt iiveldus (43%) ja oksendamine (36%). Nimetatud reaktsioonid olid tavaliselt 1. või 2. järgu tugevusega (0...5 oksendamiseepisoodi 24 tunni jooksul) ning lahenesid iseeneslikult või olid hõlpsasti kontrollitavad standardse antiemeetilise raviga. Raskekujulise iivelduse ja oksendamise esinemissageduseks oli 4%.

Tabelis 5 on toodud retsidiveeruva või progresseeruva pahaloomulise glioomi kliiniliste uuringute ja TMZ turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed.

Tabel 5. Retsidiveeruva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Harv:	Oportunistlikud infektsioonid, sh PCP
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Neutropeenia või lümfopeenia (3...4. aste), trombotsütopeenia (3...4. aste)
Aeg-ajalt:	Pantsütopeenia, aneemia (3...4. aste), leukopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Kehakaalu langus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu
Sage:	Unisus, pearinglus, paresteesiad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Düspnoe
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus
Sage:	Kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	

Sage:	Lööve, sügelus, alopeetsia
Väga harv:	Multiformne erüteem, erütrodermia, urtikaaria, eksanteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Väsimus
Sage:	Palavik, astenia, külmavärinad, halb enesetunne, valu, maitsetundlikkuse häired
Väga harv:	Allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia, angioödeem

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 ravitsükli täheldati naistel 4. astme neutropeenia (ANC <0,5 x 10⁹/l) ning trombotsütopeenia (<20 x 10⁹/l) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükli 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 ravitsükli 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 piiratud, eeldatakse, et taluvus lastel on sama mis täiskasvanutel. TMZ-i ohutus alla 3-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgsel kasutamisel on täiendavalt kindlaks tehtud järgmised tõsised kõrvaltoimed:

Tabel 6. Kokkuvõte TMZ-i turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud juhtudest*	
Infektsioonid ja infestatsioonid*	
Aeg-ajalt	Tsütomegaloviiruse infektsioon, infektsioonide reaktiveerumine, nt tsütomegaloviirus, B-hepatiidi viirus†, herpeetiline meningoentsefaliit†, sepsis†
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv	Pikaajaline pantsütopeenia, aplastiline aneemia†
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	
Väga harv	Müelodüsplastiline sündroom, sekundaarsed maliigsused, sealhulgas müeloidne leukeemia
Endokriinsüsteemi häired*	
Aeg-ajalt	Suhkruta diabeet
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga harv	Interstitsiaalne pneumoniit/pneumoniit, kopsufibroos, hingamispuudulikkus†
Maksa ja sapiteede häired*	

Sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia, sapipais, maksapõletik; maksakahjustus, maksapuudulikkus†
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom

†Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

*Hinnatud esinemissagedused põhinevad asjakohastel kliinilistel uuringutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m² (tsükli koguanus 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 koguanus 5 ööpäeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sh luuüdi 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.

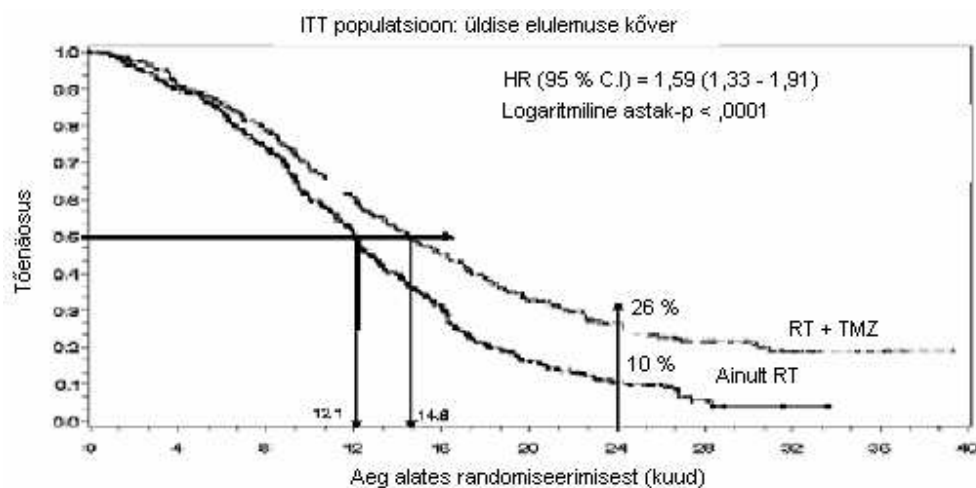
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

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

TMZ-d manustati elupäästva ravimina järelfaasis 282 patsiendist 161 patsiendile (57%), kes kuulusid ainult radioteraapia gruppi ning 277 patsiendist 62 patsiendile (22%), kes kuulusid TMZ + radioteraapia 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 radioterapia 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 staatuse 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...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%. Keskmise progressioonivaba elulemus (PFS) oli 5,4 kuud. Keskmise 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 retsidiveeruva glioomiga või retsidiveeruva 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-(triaseen-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 saaduda juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmise 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 kasvajaid, sh rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koerte puhul läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvajate esinemist täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi alküüliva preparaadi kohta väga lühike. 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)

Blastomat 250 mg kõvakapslid:

želatiin
titaandioksiid (E 171)

Trükk

Must tint:

šellak
propüleenglükool
puhastatud vesi
tugev ammooniumi lahus
kaaliumhüdroksiid
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, 140 mg ja 250 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.
Karpis 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

Alvogen IPCo S.à.r.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736 Senningerberg
Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 799312
100 mg: 799612
140 mg: 799512
250 mg: 799412

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

juuli 2019