

## 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: Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.  
100 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.  
140 mg: Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.  
INN: *Temozolomidum*

#### Teadaolevat 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.

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

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Temosolomiid on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidele esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioterapiaga (RT) ning järgnevaks 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 tsüklit (monoterapia faas).

#### *Samaaegne faas*

TMZ-d manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>	TMZ lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	$\geq 10$ 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 tsüklina. Annus tsüklis 1 (monoterapia) on 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Alates tsüklis 2 suurendatakse annust 200 mg/m<sup>2</sup>, kui esimese tsükli ajal jäi CTC mitte hematoloogiline toksilisus astmele  $\leq 2$  (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 tsüklite käigus. Kui annus on kord juba suurendatud, peab see jääma tasemele 200 mg/m<sup>2</sup> 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 juhiste tabelis 3.

**Tabel 2. TMZ annuse tasemed monoterapias**

Annuse tase	TMZ annus (mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>a</sup>	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	<1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Vt kommentaari b
Trombotsüütide arv	<50 x 10 <sup>9</sup> /l	Vt kommentaari b
CTC mittehmatoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC aste 3	CTC aste 4 <sup>b</sup>

a: TMZ annuse tasemed on kirjas tabelis 2.

b: TMZ tuleb lõpetada, kui:

- annuse tasemel -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- mittehmatoloogilise toksilisuse (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 mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ suukaudselt annusena 200 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsüklis annuseni 200 mg/m<sup>2</sup> 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 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 radioteraapiaga, 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 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).

#### 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

liveldus 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 pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravipreparaatide, 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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  ja  $200 \text{ mg/m}^2$ . Väikseim soovitatav annus on  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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 trombotsütopeenia 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 raviga seotult 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  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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**

#### [Ohutusprofili kokkuvõte](#)

#### Kliiniliste uuringute kogemus

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

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

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

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

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



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

### Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

#### *Laboratoorsed tulemused*

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ, annustamist piirav toksilisus. Kui ristvalt 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m<sup>2</sup> (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 monometüültriasenoimidasoolkarboksamiidiks (MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O<sup>6</sup>-positsioonis ning lisaks ka N<sup>7</sup>-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

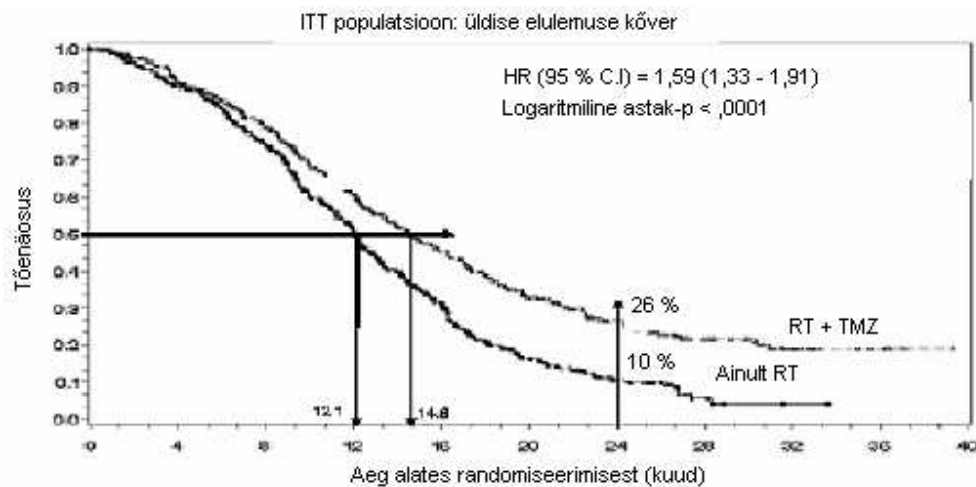
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### 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/m<sup>2</sup>) üks kord ööpäevas, alustades radioteraapia esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast radioteraapia lõppu monoterapia TMZ-ga (150...200 mg/m<sup>2</sup>) 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 radioteraapia + TMZ grupis. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide radioteraapiale TMZ samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ monoterapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse (*overall survival*, OS) paranemist võrreldes ainult radioteraapiat 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 mittevastavõetavat 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]  $\geq 70$ ) 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 nitrosoureaal 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  $\geq 80$ .

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%. 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 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 hüdrolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O<sup>6</sup> ja N<sup>7</sup> 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 <sup>14</sup>C-märgistatud TMZ suukaudset manustamist oli <sup>14</sup>C 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 loomuringute andmetega.

#### Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 1,8 tundi. <sup>14</sup>C peamiseks eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena. Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg 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/m<sup>2</sup> 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 alküüлива 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 ammoniumi lahus  
kaaliumhüdrokksiid  
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**

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

## **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**

Veebruar 2021