

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomid ratiopharm 20/100/140/180/250 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 20/100/140/180/250 mg temozolomidia.

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 72 mg laktoosia sekä paraoranssia (E110).

Temozolomid ratiopharm 100 mg:

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 84 mg laktoosia.

Temozolomid ratiopharm 140 mg:

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 117 mg laktoosia.

Temozolomid ratiopharm 180 mg:

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 150 mg laktoosia.

Temozolomid ratiopharm 250 mg:

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 209 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Kova kapseli koostuu valkoisesta, läpinäkymättömästä rungosta ja kannesta, johon on vedetty kaksi viivaa oranssilla musteella. Runko-osaan on oranssilla merkitty ”T 20 mg”.

Temozolomid ratiopharm 100 mg:

Kova kapseli koostuu valkoisesta, läpinäkymättömästä rungosta ja kannesta, johon on vedetty kaksi viivaa vaaleanpunaisella musteella. Runko-osaan on vaaleanpunaisella merkitty ”T 100 mg”.

Temozolomid ratiopharm 140 mg:

Kova kapseli koostuu valkoisesta, läpinäkymättömästä rungosta ja kannesta, johon on vedetty kaksi viivaa sinisellä musteella. Runko-osaan on sinisellä merkitty ”T 140 mg”.

Temozolomid ratiopharm 180 mg:

Kova kapseli koostuu valkoisesta, läpinäkymättömästä rungosta ja kannesta, johon on vedetty kaksi viivaa punaisella musteella. Runko-osaan on punaisella merkitty ”T 180 mg”.

Temozolomid ratiopharm 250 mg:

Kova kapseli koostuu valkoisesta, läpinäkymättömästä rungosta ja kannesta, johon on vedetty kaksi viivaa mustalla musteella. Runko-osaan on mustalla merkitty ”T 250 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomid ratiopharm on tarkoitettu:

- aikuispotilailla vastikään todetun *glioblastoma multiformen* hoitoon yhdistettynä samanaikaiseen sädehoitoon, ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten *glioblastoma multiformen* tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun nämä osoittavat merkkejä uusiutumisesta tai etenemisestä tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomid ratiopharmia saa määrätä ainoastaan aivokasvainten onkologiseen hoitoon perehtynyt lääkäri.

Antimeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuisille, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temozolomid ratiopharmia annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään kuuden syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² vuorokaudessa 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon mahdollisesta myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa koko 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan (enintään 49 päivän ajan), jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

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

Hoidon aikana on viikoittain määritettävä täydellinen verenkuvaa. Temotsolomidin anto on keskeytettävä väliaikaisesti tai lopetettava pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana alla olevassa taulukko 1:ssä esitettyjen hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan.

Taulukko 1. Temotsolomidin annon keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen temotsolomidin ja sädehoidon vaiheen aikana

toksisuus	temotsolomidin annon keskeyttäminen^a	temotsolomidinannon lopettaminen
neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
verihiutaleiden määrä	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC; ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC-luokka 2	CTC-luokka 3 tai 4

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

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidin ja sädehoidon samanaikaisen vaiheen päättymisen jälkeen annetaan temotsolomidia yksinään enintään kuuden hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapiassa) on 150 mg/m² kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, jota seuraa 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m², jos CTC-luokka ei-hematologisille toksisuuksille syklin 1 osalta on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on ≥ 1,5 x 10⁹/l ja verihiutaleiden määrä ≥ 100 x 10⁹/l. Jos annosta ei suurenneta syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhempikään syklejä varten. Jos annosta suurennetaan, se jätetään tasolle 200 mg/m² kerran vuorokaudessa ensimmäisten viiden päivän ajaksi jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa **taulukossa 2 ja 3** annettuja ohjeita.

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

Taulukko 2. Temotsolomidin annostasot monoterapiavaihetta varten

annostasot	temotsolomidiannos (mg/m ² /vrk)	huomautukset
-1	100	pienennetty annos aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	syklin 1 annos
1	200	sykliin 2-6 annos edellyttäen, ettei toksisuuksia ole ilmennyt

Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen monoterapiavaiheen aikana

toksisuus	temotsolomidiannoksen pienentäminen yhdellä annostasolla ^a	temotsolomidihoidon lopettaminen
neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	katso alaviite b
verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	katso alaviite b
CTC; ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC-luokka 3	CTC-luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot selvitetty taulukossa 2.

b: temotsolomidihoito tulee keskeyttää, jos:

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

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

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapiaa, annetaan temotsolomidia 200 mg/m² suun kautta kerran vuorokaudessa ensimmäisten viiden päivän ajan, jota seuraa 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla aloitusannos on 150 mg/m² kerran vuorokaudessa. Annosta suurennetaan seuraavaa sykliä varten 200 mg/m² kerran vuorokaudessa, ja tätä jatketaan viiden päivän ajan edellyttäen, ettei hematologista toksisuutta havaita (ks. kohta 4.4).

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriset potilaat

Yli 3-vuotiaille lapsipotilaille temotsolomidi on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja

5.1). Temotsolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Temotsolomidin farmakokinetiikka potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, oli vastaavanlainen kuin niillä potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Tietoa temotsolomidin annosta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että annoksen pienentämiseen olisi tarvetta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai minkä tahansa asteinen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuuteen on kuitenkin syytä, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

19-78 -vuotiailla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä ei vaikuta temotsolomidin puhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski näyttäisi kuitenkin olevan tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temozolomid ratiopharm kovat kapselit otetaan tyhjään mahaan.

Kapselit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera, eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen oton jälkeen, toista annosta ei pidä antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC:lle).

Vaikea myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

Opportunistisia infektiota (kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta) ja infektioiden (kuten hepatiitti B-viruksen ja sytomegaloviruksen) reaktivaatiota on havaittu temotsolomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

Potilailla, jotka pilottitutkimuksessa saivat temotsolomidia ja samanaikaista sädehoitoa 42 päivän pituisen ohjelman mukaan, näytti olevan erityinen riski sairastua *Pneumocystis jiroveciin* aiheuttamaan keuhkokuumeeseen (PCP). Siksi PCP:n estolääkitys on tarpeen kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitojakson ajan (enintään 49 päivää), riippumatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, on estolääkitystä jatkettava, kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä tavallista enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, ja etenkin niitä potilaita, jotka saavat myös steroideja, on joka tapauksessa (ja hoito-ohjelmasta riippumatta) seurattava huolellisesti PCP:n kehittymisen varalta. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonin tai muiden steroidien kanssa.

Hepatiitti B -virus

Hepatiitti B -viruksen aktivoitumisesta johtuvaa hepatiittia, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Maksasairauksiin perehtynyttä asiantuntijaa on syytä konsultoida ennen hoidon aloitusta, jos potilaalla on positiivinen hepatiitti B -viruksen serologia (myös jos potilaalla on aktiivinen tauti). Hoidon aikana potilaan tilaa pitää seurata ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

Hyvin harvoin on raportoitu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, myelooista leukemiaa mukaan lukien (ks. kohta 4.8).

Antiemeettinen hoito

Pahoinvointia ja oksentelua liittyy hyvin yleisesti temotsolomidihoitoon. Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa ennen temotsolomidin antoa tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan annettavaksi ennen ensimmäistä temotsolomidiannosta ns. samanaikaisessa vaiheessa, ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheenkin aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetuille lääkkeille kuten karbamatsapiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen lääkkityksen antoa on laboratorioarvojen täytettävä seuraavat ehdot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Täydellinen verenkuvasta on määritettävä hoidon 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sen jälkeen viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9/l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee alle arvon $1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$, on seuraavan syklin annosta pienennettävä yhtä alemmalle annostasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttäisi olevan nuorempia potilaita suurempi neutropenian ja trombositopenian riski. Siksi erityiseen varovaisuuteen on syytä annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Naispotilaat

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

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamistaan raskaaksi vielä vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta, ja heidän tulee kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Paraoranssi

Kapselinkuoren apuaineena käytetty paraoranssi (E110, ns. Sunset yellow FCF) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo pieneni 33 % ja AUC-arvo puolestaan 9 %. Koska mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset olisivat kliinisesti merkittävät, ei voida pois sulkea, on Temozolomid ratiopharm kapselit otettava ilman samanaikaista ruokailua.

Faasi II -tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuta temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä temotsolomidipuhdistuman hidastuminen.

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

Käytettäessä temotsolomidia yhdessä muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa, myelosuppression todennäköisyys kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa, joissa rotille ja kaneille annettiin temotsolomidia annoksella 150 mg/m², ilmeni teratogeenisuutta ja/tai sikiötoksisuutta (ks. kohta

5.3). Temozolomid ratiopharmia ei pidä antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin on harkittava, on sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit selvitettävä potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö temotsolomidi äidinmaitoon. Siksi imettäminen tulisi lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Miesten hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidilla hoidetuilla potilailla raportoitiin yleisimpinä haittavaikutuksina pahoinvointia, oksentelua, ummetusta, ruokahaluttomuutta, päänsärkyä, väsymystä, kouristuksia ja ihottumaa. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin frekvenssillä yleiset. Luokkien 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 jälkeen.

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

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja temotsolomidin kauppaantulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Haittavaikutukset on lueteltu taulukoissa elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla havaitut haittavaikutukset	
Infektiot	
yleiset	infektiot, <i>Herpes zoster</i> , nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
melko harvinaiset	opportunistiset infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, infektion kuten sytomegaloviruksen, hepatiitti B -viruksen [†] tai <i>herpes simplexin</i> reaktivaatio, haavataulehdukset, gastroenteriitti ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
melko harvinaiset	myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia
Veri ja imukudos	
yleiset	kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
melko harvinaiset	pitkittynyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
yleiset	allergiset reaktiot
melko harvinaiset	anafylaksia
Umpieritys	
yleiset	Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet ^c
melko harvinaiset	<i>diabetes insipidus</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin yleiset	ruokahaluttomuus
yleiset	hyperglykemia
melko harvinaiset	hypokalemia, alkalisen fosfaatin nousu
Psyykkiset häiriöt	
yleiset	agitaatio, muistinmenetys, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
melko harvinaiset	käytöshäiriöt, epävakaa tunne-elämä, hallusinaatiot, apatia
Hermosto	
hyvin yleiset	kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
yleiset	ataksia, tasapainohäiriöt, kognitiohäiriöt, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnan taso, huimaus, tuntohäiriöt, muistihäiriöt, neurologiset häiriöt, neuropatia ^d , parestesiat, uneliaisuus, puhehäiriöt, makuaistin muutokset, vapina
melko harvinaiset	<i>status epilepticus</i> , hemiplegia, ekstrapyramidaalihäiriöt, hajuherät, poikkeava askeltaminen, lisääntynyt tunto, tuntohäiriöt, koordinaatiohäiriöt
Silmät	
yleiset	toispuoleinen näkökentän puutos, sumentunut näkö, näköhäiriöt ^e , näkökentän häiriöt, diplopia, silmäkipu
melko harvinaiset	huonontunut näöntarkkuus, kuivat silmät
Kuulo ja tasapainoelin	
yleiset	kuurous ^f , pyöritys, tinnitus, korvasärky ^g
melko harvinaiset	heikentynyt kuulo, liiallinen herkkäkuuloisuus, välikorvatulehdus
Sydän	
melko harvinaiset	palpitaatio
Verisuonisto	
yleiset	verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimoveritulppa, hypertensio
melko harvinaiset	aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
yleiset	keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, bronkiitti, yskä, ylähengitystieinfektiot
melko harvinaiset	hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume / keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus

Ruoansulatuselimistö	
hyvin yleiset	ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
yleiset	stomatiitti, vatsakivut ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
melko harvinaiset	vatsan pullistuminen, ulosteiden pidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt, peräpukamat, suun kuivuus
Maksa ja sappi	
melko harvinaiset	maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
hyvin yleiset	ihottuma, alopesia
yleiset	eryteema, kuiva iho, kutina
melko harvinaiset	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, <i>erythema multiforme</i> , erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyyshäiriöt, urtikaria, eksanteema, dermatiitti, lisääntynyt hikoilu, poikkeava pigmentaatio
tuntematon	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
yleiset	myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, lihasten ja luuston kivut, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
yleiset	tihentynyt virtsaamistarve, virtsan pidätyskyvyttömyys
melko harvinaiset	dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinaiset	verenvuoto emättimestä, menorragia, amenorrea, vaginiitti, kivut rintoissa, impotenssi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
hyvin yleiset	väsymys
yleiset	kuume, influenssankaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
melko harvinaiset	huonontunut vointi, jäykkyys, kasvojen turvotus, kielen värjäymät, jano, hampaisiin liittyvät vaivat
Tutkimukset	
yleiset	kohonneet maksaentsyymiarvot ^j , painon lasku, painon nousu
melko harvinaiset	kohonneet gamma-GT-arvot
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
yleiset	sädetysvauriot ^k

^a sisältää nielutulehdukset, nenä-nielutulehdukset, streptokokkien aiheuttamat faryngiitit

^b sisältää gastroenteriitin, viruksen aiheuttaman gastroenteriitin

^c sisältää Cushingin oireyhtymän ja sen kaltaiset oireet

^d sisältää neuropatian, perifeerisen neuropatian, polyneuropatian, perifeerisen tuntohermojen neuropatian, perifeerisen motorisen neuropatian

^e sisältää näköhäiriöt, silmien toimintahäiriöt

^f sisältää kuurouden, molemminpuolisen kuurouden, neurosensorisen kuurouden, toispuoleisen kuurouden

^g sisältää korvasäryn, epämiellyttävän tunteen korvassa

^h sisältää vatsakivut, alavatsakivut, ylävatsakivut, epämiellyttävän tunteen vatsassa

ⁱ sisältää perifeerisen turvotuksen, perifeerisen turpoamisen

^j sisältää kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, kohonneet ALAT-, ASAT- ja maksaentsyymiarvot

^k sisältää sädetysvauriot, sädetuksen aiheuttamat ihovauriot

[†] sisältää myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin myelosuppressiota (neutropeniaa ja trombosytopeniaa), jonka tiedetään olevan

useimpien sytotoksisten aineiden (mukaan lukien temotsolomidin) annosta rajoittava toksisuus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeavuudet ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 ja 4 neutrofiilisiä poikkeamia, mukaan lukien neutropeniaa, 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombosyyttisiä poikkeamia, mukaan lukien trombosytopeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Malignia glioomaa varten hoidetuissa potilaissa todettiin luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla potilaista. Nämä haitat johtivat vastaavasti sairaalahoitoon ja/tai temotsolomidihoidon lopettamiseen 8 %:lla ja 4 %:lla. Ennustettavissa olevaa myelosuppressiota ilmeni (useimmiten ensimmäisten hoitosyklien kuluessa, jolloin nadiiri saavutettiin päivien 21 ja 28 välissä), ja siitä toipuminen oli nopeaa ja tapahtui useimmiten 1-2 viikon kuluessa. Kumulatiivisesta myelosuppressiosta ei nähty minkäänlaista osoitusta. Trombosytopenia saattaa lisätä verenvuotoriskiä ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektoriskiä.

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3-18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen viiden päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisessä potilaskäytössä on arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (viiden päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologinen toksisuus, ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos viiden päivän aikana). Hänellä todetut

haittavaikutukset olivat pansytopenia, kuume, useamman elimen vajaatoiminta ja kuolema. On olemassa raportteja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli viiden vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokauden ajan). Raportoituihin haittavaikutuksiin on tällöin kuulunut luuydinsuppressiota, johon toisinaan on liittynyt infektioita ja joka joissain tapauksissa on ollut vaikeaa ja pitkittynyttä sekä johtanut potilaan kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen arvioida potilaan hematologinen status. Tukitoimiin tulee ryhtyä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseeni, joka fysiologisessa pH:ssa nopeasti muuttuu kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi, eli monometyylitriatsenoimidatsolikarbonsamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O6, alkyloinnin tapahtuessa lisäksi asemassa N7. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin kuuluu oletettavasti metyyli-adduktin poikkeuksellinen korjaantuminen.

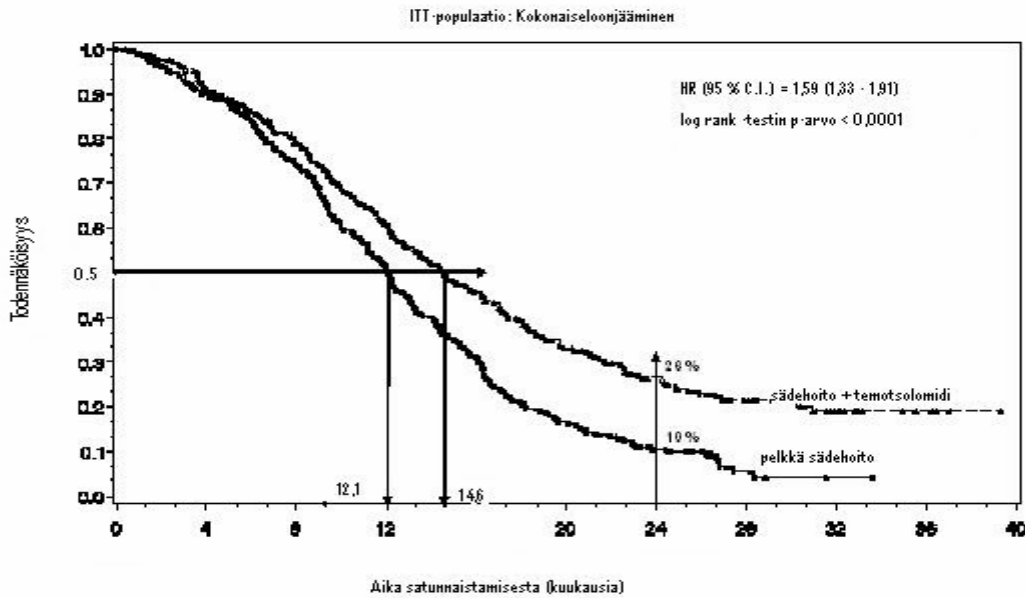
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa potilaat saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisestä sädehoitopäivästä ja jatkuen koko sädehoidon ajan; eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150-200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1-5, enintään kuuden hoitosyklin ajan, ja alkaen neljä viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoitoa. *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttamaa keuhkokuumetta (PCP) vastaan tarvittiin estolääkitystä samanaikaisen sädehoidon ja temotsolomidin hoidon yhteydessä.

Tutkimuksen seurantavaiheessa temotsolomidia annettiin salvage-hoitona (eli toisiohjitona) 161 potilaalle 282:sta (57 %:lle) pelkkää sädehoitoa saaneista, ja 62 potilaalle 277:stä (22 %:lle) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista potilaista.

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33-1,91) ja log rank -testin p < 0,0001 temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli suurempi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisääminen sädehoitoon ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin annon potilaille, joilla oli vastikään todettu *glioblastoma multiforme*, todettiin johtaneen tilastollisesti merkitsevästi parempaan kokonaiseloonjäämiseen verrattuna pelkkään sädehoitoon (**kuva 1**).



Kuva 1: Kokonaiseloonjäämistä kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät (Intent-to-Treat (ITT) populaatiossa)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaiset niiden potilaiden alaryhmässä, joiden toimintakyky oli heikko (performance status, WHO PS = 2, n = 70). Näillä potilailla kokonaiseloonjääminen ja taudin etenemiseen kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu erityisiä ei-hyväksyttävissä olevia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva *glioblastoma multiforme* (suorituskyky Karnofskyn asteikolla [KPS] ≥ 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen suun kautta otettavalla temotsolomidilla. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, johon osallistui 138 potilasta (joista 29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa), ja toinen oli satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, johon osallistui yhteensä 225 potilasta (joista 67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureapohjaista kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijaisena päätepisteenä (endpoint) oli elinaika ilman taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksen (MRI) avulla tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli kuuden kuukauden kuluttua 19 %, taudin etenemisestä vapaan ajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselossaoloajan mediaani 5,4 kuukautta. Magneettikuvauksiin perustuva objektiivinen vaste (ORR) oli 8 %.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa kuuden kuukauden PFS oli merkittävästi parempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (21 % vs 8 %, ja khii-neliö-testin $p = 0,008$), ja PFS:n mediaanit olivat vastaavasti 2,89 ja 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Kokonaiselossaolon mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). Kuuden kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khii-neliö-testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista näyttivät hyötynne, joilla KPS oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen tilan huononemisesta olivat paremmat temotsolomidi- kuin prokarbatsiiniryhmässä, kuten myös tulokset liittyen kuluvaan aikaan ennen toimintakyvyn huononemista (KPS:n aleneminen alle 70 pisteen tai vähintään 30 pisteen aleneminen). Mitä näihin päätepisteisiin tulee, oli

mediaaniaika taudin etenemiseen 0,7-2,1 kuukautta pidempi temotsolomidi- kuin prokarbatsiiniryhmässä (log rank-testin $p = <0,01-0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, PFS kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta oli 46 %. Taudin etenemisestä vapaan (PFS) elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Pääarviointiraportin mukaan vaste todettiin 35 %:lla (13 %:lla täydellinen vaste ja 43 %:lla osittainen vaste) intent-to-treat -populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen ITT-populaatiosta oli elossa 44 % ilman minkäänlaisia tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta, mikä oli samankaltainen kuin tulos taudista etenemisestä vapaalle elinajalle. Tutkimukseen sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samankaltaiset. Radiologisesti objektiivisen vasteen saavuttaminen tai taudin etenemisestä vapaan tilan ylläpitäminen linkittyi vahvasti elämänlaadun ylläpitämiseen tai kohenemiseen.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Temotsolomidi hydrolysoituu spontaanisti fysiologisessa pH:ssa, ja ensisijaisesti aktiiviseksi muodokseen, 3-metyyli-(triatseen-1-yl)-imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu välituote puriinin ja nukleiinihappojen biosynteesissä, sekä metyylihydratsiiniksi, jonka uskotaan olevan lääkkeen aktiivinen alkyloiva muoto. MTIC:n sytotoksisuuden uskotaan johtuvan ensisijaisesti DNA:n alkyloimisesta pääasiassa guaniinin O6- ja N7-asemissa. Suhteessa temotsolomidin AUC-arvoon, altistumiset MTIC:lle ja AIC:lle ovat suunnilleen 2,4 % ja 23 %. MTIC:n puoliintumisaika *in vivo* oli samankaltainen kuin temotsolomidin, eli 1,8 tuntia.

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus voidaan saavuttaa jo 20 minuutin kuluttua lääkkeen annosta (keskimääräinen aika: 0,5-1,5 h). Oraalisesti annettulla, ^{14}C -leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ^{14}C :n erittyminen ulosteisiin seitsemän päivän ajan lääkkeen annon jälkeen oli 0,8 % annoksesta, mikä viittaa täydelliseen imeytymiseen.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (10-20 %), eikä sillä siten oleteta olevan yhteisvaikutuksia voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa. Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tietojen perusteella näyttää siltä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläintutkimuksista saadun informaation kanssa.

Eliminaatio

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

Pitoisuudet plasmassa suurenevät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakaantumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Erillisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin, että farmakokineettinen profiili plasmassa sellaisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, oli samankaltainen kuin potilailla, joiden maksan toimintakyky oli normaali.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehtiin yhden syklin (viitenä päivänä annokset, 23 päivänä ei), kolmen syklin ja kuuden syklin toksisuuskokeet. Ensisijaiset toksisuudet olivat luuydintoksisuus sekä lymforetikulaarisessa järjestelmässä, kiveksissä ja maha-suolikanavan alueella aiheutuvat toksisuudet. Suurehkoilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60-100 %:lle tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaitut toksisuudet olivat yleensä ohimeneviä, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja häiritseviä vaikutuksia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat jo letaalilla tasolla, eikä kliinisissä tutkimuksissa ole ilmennyt vastaavanlaista vaikutusta, tällä löydöksellä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen, alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempi rotille ja koirille kuin ihmisille, ja ihmisillä kliinisessä käytössä oleva annostaso on jo lähes yhtä suuri kuin pienin letaaliannos rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden indikaattori. Kuuden syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin useita eri kasvaintyyppisiä, mukaan lukien rintasyöpää, ihon keratokantoomaa ja tyvisoluadenoomaa. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai pre-neoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle, ja ensimmäiset kasvaimet ilmenivät kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Amesin testi (*Salmonella*-bakteerilla) ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeet osoittivat positiivista mutageenisuusvastetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Temozolomid ratiopharm 20 mg/ 100 mg/140 mg/180 mg/250 mg:

Kapselin sisältö

laktoosi
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
vedetön, kolloidinen piidioksidi
viinihappo
steariinihappo

Kapselikuori

liivate
titaanidioksidi (E171)

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Painomuste

shellakka

propyleeniglykoli

titaanidioksidi (E171)

paraoranssi alumiinilakka (E110)

Temozolomid ratiopharm 100 mg:

Painomuste

shellakka

propyleeniglykoli

punainen rautaoksidi (E172)

keltainen rautaoksidi (E172)

titaanidioksidi (E171)

Temozolomid ratiopharm 140 mg:

Painomuste

shellakka

propyleeniglykoli

indigokarmiinia lumiinilakka (E132)

Temozolomid ratiopharm 180 mg:

Painomuste

shellakka

propyleeniglykoli

punainen rautaoksidi (E172)

Temozolomid ratiopharm 250 mg:

Painomuste

shellakka

musta rautaoksidi (E172)

propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Purkki

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä lääkepurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Pussi

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Purkki

Meripihkanväriset lasipurkit, joissa on valkoiset, lapsiturvalliset, polypropyleenistä valmistetut kierrekorkit ja polyeteenistä valmistetut, avaamisen paljastavat sinetit. Purkit sisältävät 5 tai 20 kapselia. Monipakkaus sisältää 20 kapselia (neljä 5 kapselin purkkia).

Pussi

Polyesteri/alumiini/polyetyleeni (PET/alu/PE) pussi.

Jokainen pussi sisältää 1 kovan kapselin.

Pakkauskoot ovat 5 tai 20 kovaa kapselia, yksittäin pakatuissa pusseissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vaurioituu, on vältettävä jauheen joutumista suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos Temozolomid ratiopharm -valmistetta kuitenkin joutuu suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa, on aine välittömästi ja huolellisesti pestävä pois vedellä ja saippualla.

Potilaita on ohjeistettava pitämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, ja mieluiten lukitussa kaapissa. Vahingossa nieleistut kapselit voivat aiheuttaa lapsen kuoleman.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Raskaana olevan sairaanhoitohenkilökunnan ei pidä käsitellä tätä valmistetta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 27269
100 mg: 27270
140 mg: 27271
180 mg: 27272
250 mg: 27273

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temozolomid ratiopharm 20/100/140/180/250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 20/100/140/180/250 mg temozolomid.

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Hjälpämnen med känd effekt: En hård kapsel innehåller 72 mg laktos och paraorange (E 110).

Temozolomid ratiopharm 100 mg:

Hjälpämne med känd effekt: En hård kapsel innehåller 84 mg laktos.

Temozolomid ratiopharm 140 mg:

Hjälpämne med känd effekt: En hård kapsel innehåller 117 mg laktos.

Temozolomid ratiopharm 180 mg:

Hjälpämne med känd effekt: En hård kapsel innehåller 150 mg laktos.

Temozolomid ratiopharm 250 mg:

Hjälpämne med känd effekt: En hård kapsel innehåller 209 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Den hårda kapseln består av en vit, ogenomskinlig stomme och en hätta märkt med två orange ränder. Stommen är märkt med "T 20 mg" i orange.

Temozolomid ratiopharm 100 mg:

Den hårda kapseln består av en vit, ogenomskinlig stomme och en hätta märkt med två ljusröda ränder. Stommen är märkt med "T 100 mg" i ljusrött.

Temozolomid ratiopharm 140 mg:

Den hårda kapseln består av en vit, ogenomskinlig stomme och en hätta märkt med två blå ränder. Stommen är märkt med "T 140 mg" i blått.

Temozolomid ratiopharm 180 mg:

Den hårda kapseln består av en vit, ogenomskinlig stomme och en hätta märkt med två röda ränder. Stommen är märkt med "T 180 mg" i rött.

Temozolomid ratiopharm 250 mg:

Den hårda kapseln består av en vit, ogenomskinlig stomme och en hätta märkt med två svarta ränder. Stommen är märkt med "T 250 mg" i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temozolomid ratiopharm är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med nydiagnostiserat *glioblastoma multiforme* i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.
- barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna patienter med maligna gliom, såsom *glioblastoma multiforme* eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Temozolomid ratiopharm får endast förskrivas av läkare med erfarenhet av onkologisk behandling av hjärntumörer.

Antiemetisk behandling kan ges (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter med nydiagnostiserat glioblastoma multiforme

Temozolomid ratiopharm ges i kombination med fokal strålbehandling (samtidig behandlingsfas) följt av upp till 6 cykler med temozolomid (TMZ) som monoterapi (monoterapifas).

Samtidig behandlingsfas

TMZ ger oralt i en dos på 75 mg/m² dagligen under 42 dagar samtidigt med fokal strålbehandling (60 Gy ges på 30 fraktioner). Dosreduktion rekommenderas inte, men uppskjutning eller utsättning av TMZ-administreringen ska bestämmas varje vecka enligt hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterier. TMZ-administrering kan fortgå under hela den 42 dagar långa kombinerade behandlingsperioden (upp till 49 dagar) om alla följande villkor uppfylls:

- antalet neutrofila granulocyter (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- antalet trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) för icke-hematologisk toxicitet \leq grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas varje vecka. TMZ-administreringen ska tillfälligt avbrytas eller sättas ut permanent under den samtidiga fasen enligt de hematologiska och icke-hematologiska toxicitetskriterierna som anges i tabell 1.

Tabell 1. Avbrytande eller utsättning av temozolomiddosering vid samtidig strål- och temozolomidbehandling

Toxicitet	Avbrytande av TMZ-behandlingen ^a	Utsättning av TMZ-behandlingen
Antal neutrofila granulocyter	$\geq 0,5$ och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Antal trombocyter	≥ 10 och $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 2	CTC grad 3 eller 4

a: Samtidig behandling med TMZ kan fortgå om alla följande villkor uppfylls: antalet neutrofila granulocyter $\geq 1,5 \times 10^9/l$, antal trombocyter $\geq 100 \times 10^9$ och CTC för icke-hematologisk toxicitet \leq grad 1 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar).

Monoterapifas

Fyra veckor efter att den samtidiga temozolomid- + strålbehandlingsfasen avslutats ges upp till 6 cykler monoterapi med TMZ. Dosen i cykel 1 (monoterapi) är 150 mg/m² en gång dagligen under 5 dagar, följt av 23 dagar utan behandling. När cykel 2 påbörjas höjs dosen till 200 mg/m² om icke-hematologisk toxicitet, enligt CTC vid cykel 1, är ≤ grad 2 (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar), antalet neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10⁹/l och antalet trombocyter är ≥ 100 x 10⁹/l. Om dosen inte höjs vid cykel 2 ska ingen höjning heller göras vid efterföljande cykler. Vid doshöjning ska dosen bibehållas på 200 mg/m² dagligen under de första 5 dagarna för varje efterföljande cykel med undantag för om toxicitet uppstår. Dosreducering och utsättning under monoterapifasen ska göras enligt anvisningarna i **tabell 2 och 3**.

Under behandlingen ska fullständigt hematologiskt status tas dag 22 (21 dagar efter den första temozolomiddosen). Dosen ska reduceras eller behandlingen sättas ut enligt **tabell 3**.

Tabell 2. Dosnivåer av temozolomid vid monoterapi behandling

Dosnivå	TMZ-dos (mg/m ² /dygn)	Att observera
-1	100	Reducering för tidigare toxicitet
0	150	Dos vid cykel 1
1	200	Dos vid cykel 2–6 under förutsättning att toxicitet inte förekommit

Tabell 3. Reducering eller utsättning av temozolomiddosen vid monoterapi behandling

Toxicitet	Reduceras TMZ med 1 dosnivå ^a	Utsättning av TMZ
Antal neutrofila granulocyter	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Se fotnot b
Antal trombocyter	< 50 x 10 ⁹ /l	Se fotnot b
CTC icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar)	CTC grad 3	CTC grad 4 ^b

a: TMZ-dosnivåer visas i tabell 2

b: TMZ ska sättas ut om:

- dosnivå -1 (100 mg/m²) fortsättningsvis resulterar i oacceptabel toxicitet
- samma grad 3, icke-hematologisk toxicitet (med undantag för alopeci, illamående och kräkningar) återkommer efter dosreducering.

Vuxna och barn över 3 år med recidiverande eller progressivt malignt gliom:

En behandlingscykel omfattar 28 dagar. Till patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi, ges TMZ oralt i en dos på 200 mg/m² en gång dagligen under de första 5 dagarna följt av 23 dagars behandlingsuppehåll (totalt 28 dagar). För patienter som tidigare behandlats med kemoterapi är den initiala dosen 150 mg/m² en gång dagligen, vilket under den andra cykeln höjs till 200 mg/m² en gång dagligen under 5 dagar om det inte föreligger någon hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Hos patienter som är 3 år eller äldre, ska temozolomid endast ges vid recidiverande eller progressiva maligna gliom. Erfarenheten hos barn inom denna åldersgrupp är mycket begränsad (se avsnitt 4.4 och 5.1). Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken för TMZ var jämförbar hos patienter med normal leverfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga avseende administrering av TMZ till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) eller med nedsatt njurfunktion. Baserat på

farmakokinetiska egenskaper hos TMZ, är det osannolikt att dosreduktioner skulle krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion av någon grad. Försiktighet ska emellertid iakttas när TMZ ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hos patienter i åldrarna 19 - 78 år, påverkas inte clearance för TMZ av ålder. Äldre patienter (> 70 år) tycks emellertid löpa större risk för neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Temozolomid ratiopharm kapslarna ska tas på tom mage. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten. De får varken öppnas eller tuggas på. Om patienten kräks efter att ha tagit en dos, ska en andra dos inte tas under den dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot dakarbazin (DTIC).

Allvarlig myelosuppression (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Opportunistiska infektioner och reaktivering av infektioner

Opportunistiska infektioner (som *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni) och reaktivering av infektioner (som HBV, CMV) har setts under behandling med temozolomid (se avsnitt 4.8).

Meningoencefalit orsakad av herpesvirus

Efter godkännande för försäljning har meningoencefalit orsakad av herpesvirus (inklusive fall med dödlig utgång) observerats hos patienter som fått temozolomid i kombination med strålbehandling, däribland fall med samtidig administrering av steroider.

Pneumocystis jirovecii-pneumoni

Patienter som fick samtidig TMZ- och strålbehandling i en pilotstudie enligt det förlängda 42-dagarsschemat visade sig ha en särskild risk att utveckla *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP). Profylax krävs således mot PCP för alla patienter som får samtidig TMZ- och strålbehandling under den 42 dagar långa behandlingen (med ett maximum på 49 dagar) oavsett antalet lymfocyter. Om lymfopeni uppstår ska patienterna fortsätta profylaxen till dess lymfopenin återgått till \leq grad 1.

Man kan se en större förekomst av PCP när TMZ ges under en längre behandlingsperiod. Alla patienter som får TMZ, särskilt patienter som får steroider, bör emellertid följas noggrant avseende utveckling av PCP oavsett behandlingsperiod. Hos patienter som använder TMZ, särskilt i kombination med dexametason eller andra steroider, har fall med fatal andningssvikt rapporterats.

Hepatit B-virus (HBV)

Hepatit, på grund av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), och som i vissa fall resulterat i dödsfall, har rapporterats. Specialister på leversjukdom bör konsulteras innan behandlingen inleds hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive de med aktiv sjukdom). Under behandlingen bör patienterna övervakas och behandlas på adekvat sätt.

Levertoxicitet

Leverskador, inklusive fatal leversvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med TMZ (se avsnitt 4.8). Innan påbörjande av en behandling bör leverfunktionsprover tas. Om avvikelser i provresultaten

förekommer, bör en bedömning av nytta/risk inkluderande risken för fatal leversvikt göras av läkare före initiering av temozolomidbehandlingen. Leverfunktionsprover bör upprepas halvvägs in i behandlingscykeln hos patienter som behandlas med en 42-dagars behandlingscykel. Leverfunktionen ska kontrolleras hos samtliga patienter efter varje behandlingscykel. Hos patienter med signifikant försämrade levervärden bör läkare bedöma risk/nytta av fortsatt behandling. Levertoxicitet kan uppträda flera veckor eller senare efter den sista behandlingen med temozolomid.

Maligniteter

I mycket sällsynta fall har myelodysplastiskt syndrom och sekundära maligniteter, inklusive myeloisk leukemi, rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandling med antiemetikum

Illamående och kräkningar förknippas mycket ofta med TMZ.

Behandling med antiemetikum kan ges före eller efter administrering av TMZ.

Vuxna patienter med nydiagnosticerat glioblastoma multiforme

Antiemetisk profylax rekommenderas före den initiala dosen i den s.k. samtidiga behandlingsfasen och rekommenderas starkt under monoterapifasen.

Patienter med recidiverande eller progressivt malignt gliom

Patienter som har upplevt kraftigt illamående (grad 3 eller 4) under tidigare behandlingscykler kan behöva antiemetisk behandling.

Laboratorievärden

Patienter behandlade med TMZ kan få myelosuppression, inklusive långvarig pancytopeni, vilket kan resultera i aplastisk anemi, som i vissa fall har resulterat i dödlig utgång. I vissa fall försvårar samtidig exponering för andra läkemedel associerade med aplastisk anemi, såsom karbamazepin, fenytoin och sulfametoxazol/trimetoprim, bedömningen. Innan administrering måste följande laboratorieparametrar uppfyllas: absoluta antalet neutrofila granulocyter (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyttal $\geq 100 \times 10^9/l$. En fullständigt hematologiskt status ska tas dag 22 (21 dagar efter den första dosen) eller inom 48 timmar från denna dag, och varje vecka tills ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyttal $> 100 \times 10^9/l$. Om ANC sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ eller om trombocyttal är $< 50 \times 10^9/l$ under någon cykel, ska dosen reduceras med en dosnivå under nästa cykel (se avsnitt 4.2). Dosisnivåerna är 100 mg/m², 150 mg/m² eller 200 mg/m². Den lägsta rekommenderade dosen är 100 mg/m².

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling med TMZ hos barn som är yngre än 3 år. Erfarenhet hos äldre barn och ungdomar är mycket begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Äldre patienter (> 70 år)

Äldre patienter tycks löpa en ökad risk för neutropeni och trombocytopeni jämfört med yngre patienter. TMZ ska därför administreras med försiktighet till äldre patienter.

Kvinnliga patienter

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter

Män som behandlas med TMZ ska avrådas från att avla barn under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen och att söka rådgivning om kryokonsivering av spermier före behandlingen (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Temozolomid ratiopharm 20 mg:

Paraorange

Kapselskalet innehåller paraorange (E 110, s.k. Sunset Yellow FCF) som hjälpämne, vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en separat fas I studie visade samtidig administrering av TMZ och ranitidin inte på några förändringar av absorptionsgraden för TMZ eller exponeringen för dess aktiva metabolit, monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC).

Administrering av TMZ tillsammans med mat resulterade i en minskning av C_{max} med 33 % och en minskning av AUC med 9 %. Eftersom det inte kan uteslutas att förändringen av C_{max} är av klinisk betydelse ska Temozolomid ratiopharm tas utan mat.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas II-studier, ändrade inte samtidig administrering av dexametason, proklorperazin, fenytoin, karbamazepin, ondansetron, H_2 -receptorantagonister eller fenobarbital clearance för TMZ. Samtidig administrering av valproinsyra var förknippad med en liten, men statistiskt signifikant, minskning av clearance för TMZ.

Inga studier har utförts för att bestämma effekten av TMZ på metabolismen eller elimineringen av andra läkemedel. Eftersom TMZ inte genomgår någon metabolism i levern och har låg proteinbindningsgrad, är det dock osannolikt att det skulle påverka farmakokinetiken av andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Användning av TMZ i kombination med andra myelosuppressiva medel kan öka risken för myelosuppression.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från gravida kvinnor. I prekliniska studier på råttor och kanin som fick 150 mg/m² TMZ sågs teratogenicitet och/eller fetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Temozolomid ratiopharm ska inte ges till gravida kvinnor. Om användning under graviditet måste övervägas, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om temozolomid utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med TMZ.

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med TMZ och under minst 6 månader efter avslutad behandling.

Manlig fertilitet

TMZ kan ha genotoxiska effekter. Män som behandlas med TMZ ska använda effektiva preventivmetoder och avrådes därför från att avla under minst 3 månader efter att de fått den sista dosen, och att före

behandling söka rådgivning om kryokonservering av spermier på grund av risken för irreversibel infertilitet vid behandling med TMZ.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TMZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och sömnhet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet från kliniska studier

Hos patienter som behandlats med temozolomid i kliniska prövningar var de mest vanliga biverkningarna illamående, kräkningar, förstoppning, aptitlöshet, huvudvärk, trötthet, kramper och utslag. De flesta hematologiska biverkningarna rapporterades med frekvensen vanliga, och frekvensen av laboratoriefynd av grad 3 - 4 presenteras efter tabell 4.

Hos patienter med recidiverande eller progressivt gliom uppträdde vanligtvis illamående (43 %) och kräkningar (36 %) av grad 1 eller 2 (0 - 5 kräkningar på 24 timmar), och dessa lindrades antingen av sig själv eller gick väl att kontrollera med antiemetisk standardbehandling. Incidensen av svårt illamående och kräkningar var 4 %.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerats i kliniska studier och som rapporterats efter marknadsintroduktion av temozolomid presenteras i tabell 4. I tabellerna är biverkningarna klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar hos patienter som behandlats med temozolomid	
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Infektioner, <i>herpes zoster</i> , faryngit ^a , oral candidiasis
Mindre vanliga	Opportunistiska infektioner (inklusive PCP), sepsis [†] , meningoccefalit orsakad av herpesvirus [†] , cytomegalovirusinfektion, reaktivering av t.ex. cytomegalovirusinfektion, hepatit B-virus [†] eller <i>herpes simplex</i> , sårinfektion, gastroenterit ^b
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	
Mindre vanliga	Myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundära maligniteter inklusive myeloisk leukemi
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, anemi
Mindre vanliga	Långvarig pancytopeni, aplastisk anemi [†] , pancytopeni, petekier
Immunsystemet	
Vanliga	Allergisk reaktion
Mindre vanliga	Anafylaxi

Endokrina systemet	
Vanliga	Cushingliknande symtombild ^c
Mindre vanliga	<i>Diabetes insipidus</i>
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Aptitlöshet
Vanliga	Hyperglykemi
Mindre vanliga	Hypokalemi, förhöjt alkaliskt fosfatavärde
Psykiska störningar	
Vanliga	Agitation, amnesi, depression, ångest, förvirring, sömnlöshet
Mindre vanliga	Förändrat beteende, emotionell labilitet, hallucinationer, apati
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Kramper, hemipares, afasi/dyfasia, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, balansrubbningar, kognitionsstörningar, försämrad koncentrationsförmåga, minskad medvetandegrad, yrsel, hypestesi, försämrat minne, neurologiska störningar, neuropati ^d , parestesi, somnolens, talsvårigheter, förändrat smaksinne, tremor
Mindre vanliga	<i>Status epilepticus</i> , hemiplegi, extrapyramidala besvär, parosmi, onormal gång, hyperestesi, sensoriska störningar, koordinationsrubbningar
Ögon	
Vanliga	Hemianopsi, dimsyn, synrubbningar ^e , synfältsdefekt, diplopi, ögonsmärta
Mindre vanliga	Minskad synskärpa, torra ögon
Öron och balansorgan	
Vanliga	Dövhet ^f , vertigo, tinnitus, öronvärk ^g
Mindre vanliga	Nedsatt hörsel, hyperakusi, <i>otitis media</i>
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer
Blodkärl	
Vanliga	Blödning, lungemboli, djup ventrombos, hypertoni
Mindre vanliga	Cerebral blödning, vallningar, värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Pneumoni, dyspné, sinuit, bronkit, hosta, övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga	Andningssvikt [†] , interstitiell pneumonit/pneumonit, lungfibros, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré, förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga	Stomatit, buksmärtor ^h , dyspepsi, dysfagi
Mindre vanliga	Utspänd buk, fekal inkontinens, gastrointestinala besvär, hemorrojder, muntorrhet
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Leversvikt [†] , leverskada, hepatit, kolestas, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag, alopeci
Vanliga	Erytem, torr hud, klåda
Mindre vanliga	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, <i>erytema multiforme</i> , erythrodermi, hudfjällning, fotosensitivetsreaktioner, urtikaria, exantem, dermatit, ökad svettning, onormal pigmentering
Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Myopati, muskelsvaghet, artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi

Njurar och urinvägar	
Vanliga	Tätare urineringsbehov, urininkontinens
Mindre vanliga	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Vaginal blödning, menorragi, amenorré, vaginit, smärta i bröstet, impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Feber, influensaliknande symtom, asteni, sjukdomskänsla, smärta, ödem, perifera ödem ⁱ
Mindre vanliga	Försämrat tillstånd, stelhet, ansiktsödem, missfärgning av tungan, törst, tandbesvär
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjda leverenzym ^j , viktninskning, viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GTT)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Strålningskada ^k

^a Inkluderar faryngit, nasofaryngeal faryngit, streptokockfaryngit

^b Inkluderar gastroenterit, viral gastroenterit

^c Inkluderar Cushings syndrom och Cushingliknande symtombild

^d Inkluderar neuropati, perifer neuropati, polyneuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati

^e Inkluderar synstörningar, funktionella ögonbesvär

^f Inkluderar dövhet, bilateral dövhet, neurosensorisk dövhet, ensidig dövhet

^g Inkluderar öronvärk, obehagskänsla i öronen

^h Inkluderar buksmärta, lägre buksmärta, övre buksmärta, obehagskänslor i magen

ⁱ Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad

^j Inkluderar förhöjda leverfunktionsprover, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzym

^k Inkluderar strålskada, strålskada på huden

[†] Inkluderar även fall med dödlig utgång

Nydiagnosticerat glioblastoma multiforme

Laboratorieresultat

Myelosuppression (neutropeni och trombocytopeni), vilket är en känd dosbegränsande toxicitet för de flesta cytotoxiska medel, inklusive TMZ, observerades. En sammanslagning av laboratorietestavvikelser och biverkningar i den samtidiga behandlingsfasen och monoterapifasen visade att grad 3- eller grad 4-avvikelser av neutrofila granulocyter, inklusive neutropeni, observerades hos 8 % av patienterna. Grad 3- och grad 4-avvikelser av trombocyter, inklusive trombocytopeni, observerades hos 14 % av de patienter som fick TMZ.

Recidiverande eller progressivt malignt gliom

Laboratorieresultat

Grad 3 eller 4 av trombocytopeni och neutropeni inträffade hos 19 % respektive 17 % av de patienter som behandlades för malignt gliom. Detta ledde till sjukhusvistelse och/eller utsättande av TMZ hos 8 % respektive 4 %. Myelosuppressionen var förutsägbar (vanligtvis under de allra första cyklerna med nadir mellan dag 21 och dag 28) och återhämtningen var snabb, vanligtvis inom 1 - 2 veckor. Inga tecken på kumulativ myelosuppression observerades. Vid trombocytopeni kan risken för blödningar öka, och vid neutropeni eller leukopeni kan risken för infektion öka.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av erfarenheten från kliniska prövningar fanns 101 kvinnliga och 169 manliga försökspersoner från vilka det lägsta neutrofilantalet var tillgängligt och 110 kvinnliga och 174 manliga försökspersoner från vilka det lägsta trombocytantalet var tillgängligt. Det var högre andel grad 4

neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % jämfört med 5 %, och trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % jämfört med 3 % hos kvinnor jämfört med män under den första behandlingscykeln. I en uppsättning data från 400 försökspersoner med recidiverande gliom förekom grad 4 neutropeni hos 8 % av kvinnorna jämfört med hos 4 % av männen och grad 4 trombocytopeni hos 8 % av kvinnorna jämfört med hos 3 % av männen under den första behandlingscykeln. I en studie med 288 försökspersoner med nydiagnosticerat *glioblastoma multiforme* förekom grad 4 neutropeni hos 3 % av kvinnorna jämfört med 0 % av männen, och grad 4 trombocytopeni hos 1 % av kvinnorna jämfört med 0 % av männen under den första behandlingscykeln.

Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldern 3 - 18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Även om data är begränsade förväntas toleransen av TMZ vara densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för TMZ hos barn yngre än 3 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Doser på 500, 750, 1 000 och 1 250 mg/m² (totaldos per cykel i 5 dagar) har utvärderats kliniskt på patienter. Dosbegränsande toxicitet var hematologisk och rapporterades för alla doser men kan förväntas vara mer allvarlig i högre doser. En överdos av 10 000 mg (totaldos i en cykel under 5 dagar) togs av en patient, och de biverkningar som rapporterades var pancytopeni, pyrexia, organsvikt och död. Det finns rapporter där patienter tagit den rekommenderade dosen under mer än 5 dagars behandling (upp till 64 dagar) och där de rapporterade biverkningarna inkluderade benmärgssuppression, med eller utan infektion, i vissa fall allvarlig och långdragen och som ledde till döden. Vid överdosering är en hematologisk utvärdering nödvändig. Stödande behandling ska ges när så behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylerande medel; övriga alkylerande medel
ATC-kod: L01AX03

Verkningsmekanism

Temozolomid är en triazen, som genomgår snabb kemisk omvandling vid fysiologiskt pH till aktivt monometyltriazenoimidazolkarboxamid (MTIC). Cytotoxiciteten hos MTIC anses främst bero på en alkylering av O₆-positionen av guanin med ytterligare alkylering också vid N₇-positionen. Cytotoxiska skador som därefter utvecklas anses inkludera avvikande reparation av metyl-addukten.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnosticerat glioblastoma multiforme

Totalt 573 patienter randomiserades till att antingen få TMZ + strålbehandling (n = 287) eller enbart strålbehandling (n = 286). Patienterna i TMZ- + strålbehandlingsarmen fick TMZ (75 mg/m²) en gång dagligen med start på strålbehandlingens första dag fram till strålbehandlingens sista dag i 42 dagar (med ett maximum på 49 dagar). Detta följdes av TMZ som monoterapi (150 - 200 mg/m²) dag 1 - 5 i varje 28-dagarscykel, upp till 6 cykler, med start 4 veckor efter avslutad strålbehandling. Patienterna i kontrollarmen fick enbart strålbehandling. Profylax mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) krävdes under den kombinerade strål- och TMZ-behandlingen.

TMZ gavs som ytterligare behandling (salvage therapy) under uppföljningsfasen till 161 av de 282 patienterna (57 %) i armén som enbart fick strålbehandling och till 62 av 277 patienterna (22 %) i armén som fick TMZ + strålbehandling.

Hazard ratio (HR) för total överlevnad var 1,59 (95 % CI för HR = 1,33–1,91), log-rank p < 0,0001 med fördel för TMZ-armen. Den uppskattade sannolikheten att överleva 2 år eller mer (26 % vs 10 %) var högre för armén med strålbehandling + TMZ. Tillägg av samtidig TMZ till strålbehandling följt av TMZ som monoterapi vid behandlingen av patienter med nydiagnosticerat *glioblastoma multiforme* visade en statistiskt signifikant förbättring av den totala överlevnaden jämfört med enbart strålbehandling (**bild 1**).

ITT-populationen: Total överlevnad

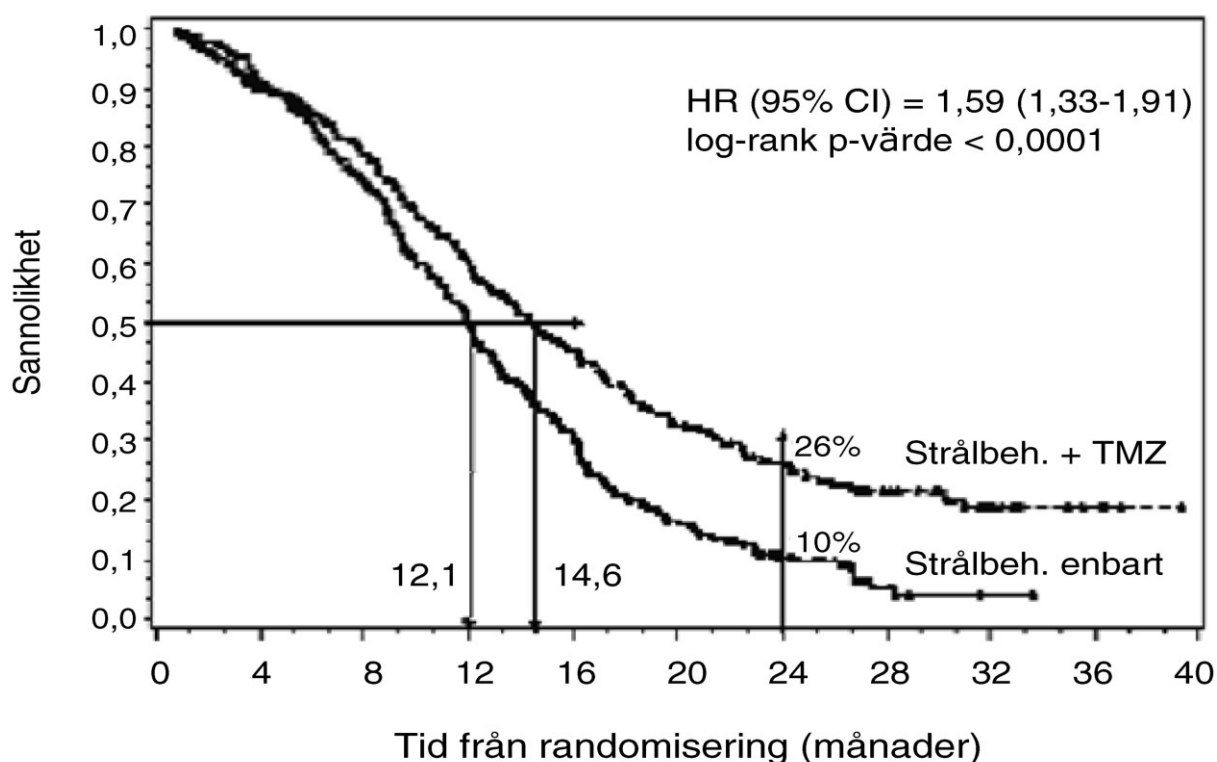


Bild 1: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad ("intention-to-treat"-population)

Resultaten från studien var inte överensstämmande i subgruppen patienter med ett dåligt prestationsstatus (WHO PS = 2, n = 70) där total överlevnad och tid till progression var liknande i båda armarna. Inga oacceptabla risker verkar emellertid finnas i denna patientgrupp.

Recidiverande eller progressivt malignt gliom

Data gällande klinisk effekt hos patienter med *glioblastoma multiforme* (Kamofsky performance status [KPS] ≥ 70), progredierande eller recidiverande efter kirurgi och strålbehandling, baserades på två kliniska studier med TMZ givet oralt. Den ena var en icke-jämförande studie med 138 patienter (29 % hade tidigare erhållit kemoterapi) och den andra var en randomiserad studie med aktiv kontroll med TMZ vs prokarbazin med totalt 225 patienter (67 % hade tidigare fått behandling med nitrosureabaserad kemoterapi). I båda studierna var primär endpoint progressionsfri överlevnad (PFS) bestämd genom magnettomografi eller neurologisk försämring. I den icke-jämförande studien var PFS vid 6 månader 19 %, mediantiden för progressionsfri överlevnad var 2,1 månader och mediantiden för total överlevnad 5,4 månader. Den objektiva svarsfrekvensen (ORR) baserad på magnettomografi var 8 %.

I den randomiserade prövningen med aktiv kontroll var PFS vid 6 månader signifikant högre för TMZ jämfört med prokarbazin (21 % respektive 8 %, chi-två $p = 0,008$) med en mediantid för PFS på 2,89 respektive 1,88 månader (log rank $p = 0,0063$). Mediantiden för överlevnad var 7,34 och 5,66 månader för TMZ respektive prokarbazin (log rank $p = 0,33$). Vid 6 månader var andelen överlevande patienter signifikant högre i TMZ-armen (60 %) jämfört med prokarbazinarmen (44 %) (chi-två $p = 0,019$). Hos patienter som tidigare behandlats med kemoterapi, observerades en behandlingstvinst för patienter med ett KPS på minst 80.

Data för tiden till försämring av neurologiskt status var till fördel för TMZ jämfört med prokarbazin likväl som data för tiden till försämring av allmäntillståndet (minskning till en KPS av < 70 poäng eller en minskning med minst 30 poäng). Mediantiden till progression för dessa endpoints var 0,7 månader till 2,1 månader längre för TMZ jämfört med prokarbazin (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Recidiverande anaplastiskt astrocytom

I en prospektiv, fas II multicenterstudie som utvärderade säkerhet och effekt av TMZ givet oralt vid behandling av patienter med anaplastiskt astrocytom vid första recidiv, var 6 månaders PFS 46 %. Medianen för PFS var 5,4 månader. Medianen för total överlevnad var 14,6 månader. Svarsfrekvensen, baserad på den centrala granskarens utvärdering, var 35 % (13 % CR och 43 % PR) för "intent-to-treat"-populationen (ITT), $n = 162$. Hos 43 patienter rapporterades stabil sjukdom. Sex månaders händelsefri överlevnad för ITT-populationen var 44 % med en median händelsefri överlevnad på 4,6 månader, vilket var snarlikt resultaten för progressionsfri överlevnad. För den inkluderbara histologiska populationen var resultaten för effekt snarlika. Radiologiskt objektiva svar eller bibehållet progressionsfritt status var starkt associerat med bibehållen eller förbättrad livskvalitet.

Pediatrik population

TMZ givet oralt har studerats hos pediatrika patienter (i åldern 3 - 18 år) med recidiverande hjärnstamsgliom eller recidiverande höggradsastrocytom, i en regim administrerad dagligen i 5 dagar var 28:e dag. Toleransen av TMZ liknar den för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

TMZ hydrolyseras spontant vid fysiologiskt pH främst till den aktiva formen 3-metyl-(triazen-1-yl)-imidazol-4-karboxamid (MTIC). MITC hydrolyseras spontant till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), en känd intermediär vid purin- och nukleinsyrabiosyntesen och till metylhydrazin, vilken anses vara den aktiva alkylerande formen. Cytotoxiciteten av MTIC anses främst bero på alkylering av DNA, huvudsakligen vid O₆- och N₇-positionerna av guanin. I förhållande till AUC för TMZ är exponeringen för MTIC och AIC cirka 2,4 % respektive 23 %. *In vivo* var $t_{1/2}$ för MTIC jämförbar med den för TMZ; 1,8 timmar.

Absorption

Efter oral administrering till vuxna absorberas TMZ snabbt med toppkoncentrationer redan 20 minuter efter administrering (medeltid mellan 0,5 och 1,5 timmar). Efter oral administrering av ¹⁴C-märkt TMZ, var medelvärdet av den fekala utsöndringen av ¹⁴C under 7 dagar efter dosering 0,8 %, vilket tyder på fullständig absorption.

Distribution

TMZ har en låg proteinbindningsgrad (10 - 20 %) och förväntas därför inte interagera med substanser som har en hög proteinbindningsgrad. PET-studier på människa och prekliniska data tyder på att TMZ passerar blod-hjärnbarriären snabbt och passerar över i cerebrospinalvätskan. Penetration till cerebrospinalvätska bekräftades hos en patient. Exponeringen i cerebrospinalvätska baserad på AUC för TMZ var ungefär 30 % av den i plasma, vilket stämmer överens med djurdata.

Eliminering

Halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma är ungefär 1,8 timmar. Den huvudsakliga elimineringsvägen av ^{14}C är via njurarna. Efter oral administrering återfinns ungefär 5–10 % av dosen oförändrad i urinen under 24 timmar. Resterande mängd utsöndras som temozolomidsyra, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) eller oidentifierade polära metaboliter.

Plasmakoncentrationerna ökar på ett dosrelaterat sätt. Plasmaclearance, distributionsvolym och halveringstid är oberoende av dos.

Särskilda patientgrupper

Analys av populationsbaserad farmakokinetik av TMZ visade att plasmaclearance av TMZ var oberoende av ålder, njurfunktion eller rökning. I en separat farmakokinetisk studie var den farmakokinetiska plasmaprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrika patienter hade större AUC än vuxna patienter. Emellertid var den maximalt tolererade dosen (MTD) 1 000 mg/m² per cykel både för barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singel-cykel- (5 dagars behandling, 23 dagar utan behandling), 3- och 6-cyklars toxicitetsstudier utfördes på råttor och hund. Toxicitet observerades huvudsakligen i benmärgen, det lymforetikulära systemet, i testiklar och magtarmkanal. Vid högre doser, vilka var letala för 60–100 % av de råttor och hundar som testades, noterades degeneration av retina. De observerade toxiska effekterna föreföll vara reversibla, med undantag för biverkningar på de manliga reproduktionsorganen och en degenerering av retina. Eftersom doserna i samband med degenerering av retina var inom letalt dosintervall, och ingen jämförbar effekt observerats i kliniska studier, anses dessa fynd inte ha någon klinisk relevans.

TMZ är ett embryotoxiskt, teratogent och genotoxiskt alkylerande medel. TMZ är mer toxiskt för råttor och hund än för människa, och den kliniska dosen motsvarar redan minsta letala dos hos råttor och hund. Dosrelaterade minskningar av leukocyter och trombocyter verkar vara känsliga indikatorer för toxicitet. Diverse neoplasmer, inklusive juvercancer, hudkeratoakantom och basalcancers observerades i 6-cykelstudien på råttor medan inga tumörer eller preneoplastiska förändringar sågs i hundstudier. Råttor verkar vara speciellt känsliga för onkogena effekter av TMZ, och de första tumörerna uppträdde redan inom 3 månader efter den första dosen. Denna latensperiod är väldigt kort även för ett alkylerande medel.

Resultat från Ames/Salmonella test och "Human Peripheral Blood Lymphocyte (HPBL)"-kromosomavvikelsestest visade ett positivt mutagent svar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Temozolomid ratiopharm 20 mg/ 100 mg/140 mg/180 mg/250 mg:

Kapselinnehåll

laktos
natriumstärkelseglykolat (typ A)
vattenfri, kolloidal kiseldioxid
vinsyra
stearinsyra.

Kapselskal

gelatin
titandioxid (E 171).

Temozolomid ratiopharm 20 mg

Trycksvärta

shellack
propylenglykol
titandioxid (E 171)
para-orange aluminiumlack (E 110).

Temozolomid ratiopharm 100 mg

Trycksvärta

shellack
propylenglykol
röd järnoxid (E 172)
gul järnoxid (E 172)
titandioxid (E 171).

Temozolomid ratiopharm 140 mg

Trycksvärta

shellack
propylenglykol
indigokarmina aluminiumlack (E 132).

Temozolomid ratiopharm 180 mg

Trycksvärta

shellack
propylenglykol
röd järnoxid (E 172).

Temozolomid ratiopharm 250 mg

Trycksvärta

shellack
svart järnoxid (E 172)
propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burk

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Påse

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk

Bärnstensfärgade glasburkar med vita, barnsäkra skruvlock av polypropen samt sigill av polyeten som avslöjar om burkarna öppnats. En burk innehåller 5 eller 20 kapslar.

En multipelförpackning innehåller 20 kapslar (fyra burkar à 5 kapslar).

Påse

Påsar av polyester/aluminium/polyetylen (PET/alu/PE).

Varje påse innehåller 1 hård kapsel.

Förpackningsstorlekar: 5 eller 20 hårda kapslar, singelförpackade i påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna får inte öppnas. Skulle en kapsel skadas, måste kontakt mellan pulverinnehåll och hud eller slemhinnor undvikas. Om Temozolomid ratiopharm ändå kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, ska stället tvättas av omedelbart och grundligt med tvål och vatten.

Patienter ska uppmanas att förvara kapslarna utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Gravid personal ska inte hantera denna produkt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 27269
100 mg: 27270
140 mg: 27271
180 mg: 27272
250 mg: 27273

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.10.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 23.2.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.1.2022