

## 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 vedetöntä laktoosia, sekä paraoranssia (E110).

**Temozolomid ratiopharm 100 mg:**

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

**Temozolomid ratiopharm 140 mg:**

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

**Temozolomid ratiopharm 180 mg:**

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

**Temozolomid ratiopharm 250 mg:**

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kova kapseli sisältää 209 mg vedetöntä 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 uusiutumisen tai etenemisestä tavanomaisen hoidon jälkeen.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Temozolomid ratiopharmia saa määrätä ainoastaan aivokasvainten onkologiseen hoitoon perehtynyt lääkäri.

Antiemeettistä 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/m<sup>2</sup> vuorokaudessa 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktion). 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  $\leq 1$  (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**

<b>toksisuus</b>	<b>temotsolomidin annon keskeyttäminen<sup>a</sup></b>	<b>temotsolomidin annon lopettaminen</b>
neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
verihiutaleiden määrä	$\geq 10$ 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  $150 \text{ mg/m}^2$  kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, jota seuraa 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle  $200 \text{ mg/m}^2$ , jos CTC-luokka ei-hematologisille toksisuuksille syklin 1 osalta on  $\leq 2$  (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja verihiutaleiden määrä  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jos annosta ei suurenneta syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhempiäkään syklejä varten. Jos annosta suurennetaan, se jätetään tasolle  $200 \text{ mg/m}^2$  kerran vuorokaudessa ensimmäisten viiden päivän ajaksi jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa **taulukoissa 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**

<b>annostasot</b>	<b>annos (<math>\text{mg/m}^2/\text{vrk}</math>)</b>	<b>huomautukset</b>
-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**

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

a: temotsolomidin annostasot selvitetty taulukossa 2.

b: temotsolomidihoito tulee keskeyttää, jos:

- toksisuus annostasolla -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa. Annosta suurennetaan seuraavaa sykliä varten 200 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa, ja tätä jatketaan viiden päivän ajan edellyttäen, ettei hematologista toksisuutta havaita (ks. kohta 4.4).

#### Erityispotilasryhmät

##### *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. Tietoja 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.

##### *lääkkäät 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 infektioita (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 hoitajakson ajan (enintään 49 päivää), riippumatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, on estolääkitystä jatkettava kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on  $\leq 1$ .

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 temotsolomidihoidon.

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 hoitosykliden 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 karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen lääkityksen 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 verenkuva 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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  ja  $200 \text{ mg/m}^2$ . Pienin suositeltava annos on  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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).

### lääkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

### Miespotilaat

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

### Laktoosi

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

### 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  $C_{\text{max}}$ -arvo pieneni 33 % ja AUC-arvo puolestaan 9 %. Koska mahdollisuutta, että  $C_{\text{max}}$ -arvon muutokset olisivat kliinisesti merkittävät, ei voida pois sulkea, on Temolozomid 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/m<sup>2</sup>, 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 olevia naisia pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää välttääkseen raskaaksi tulon temotsolomidihoidon aikana.

### Miesten hedelmällisyys

Temotsolomidilla saattaa olla genotoksisia vaikutuksia. Tästä johtuen temotsolomidilla hoidettujen miesten tulee välttää saattamista raskaaksi vielä kuuden 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**

### Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus

Hyvin yleisesti raportoidut haittavaikutukset olivat samankaltaiset temotsolomidia sekä yhdessä sädehoidon kanssa tai monoterapiana sädehoidon jälkeen vastikään todetun *glioblastoma multiformen* hoitoon, että monoterapiana uusiutuvan tai etenevän gliooman hoitoon saavilla potilailla. Nämä haittavaikutukset olivat: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky ja väsymys. Kouristuksia raportoitiin hyvin yleisesti vastikään todettua *glioblastoma multiformea* sairastavilla potilailla, jotka saivat monoterapiaa. Ihottumaa raportoitiin hyvin yleisesti vastikään todettua *glioblastoma multiformea* sairastavilla potilailla, jotka saivat temotsolomidia samanaikaisesti sädehoidon kanssa tai monoterapiana, ja yleisesti uusiutuvan gliooman yhteydessä. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti tai hyvin yleisesti

molemmissa käyttöaiheissa (taulukot 4 ja 5). Luokkien 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukoiden alla.

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 ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Taulukossa 4 on lueteltu hoidon myötä ilmaantuvat haittavaikutukset samanaikaisen vaiheen sekä monoterapiavaiheen aikana potilailla, joilla on vastikään todettu *glioblastoma multiforme*.

<b>Taulukko 4: Hoidon myötä ilmaantuvat tapahtumat samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen aikana potilailla, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme</b>		
<b>elinjärjestelmä</b>	<b>temotsolomidi + samanaikainen sädehoito n=288*</b>	<b>temotsolomidi yksinään n=224</b>
<b>infektiot</b> yleiset:  melko harvinaiset:	infektiot, <i>Herpes simplex</i> , haavatulehdukset, nielutulehdus, suun kandidiaasi	infektiot, suun kandidiaasi  <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , influenssan kaltaiset oireet
<b>veri ja imukudos</b> yleiset:  melko harvinaiset:	neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia  kuumeinen neutropenia, anemia	kuumeinen neutropenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia  lymfopenia, petekia
<b>umpieritys</b> melko harvinaiset:	Cushingin oireyhtymä	Cushingin oireyhtymä
<b>aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> hyvin yleiset: yleiset: melko harvinaiset:	ruokahaluttomuus  hyperglykemia, painon lasku  hypokalemia, alkalisen fosfataasin nousu, painon nousu	ruokahaluttomuus  painon lasku  hyperglykemia, painon nousu
<b>psykkiset häiriöt</b> yleiset:  melko harvinaiset:	ahdistuneisuus, henkinen tasapainottomuus, unettomuus  agitaatio, apatia, käytöshäiriöt, masennus, hallusinaatiot	ahdistuneisuus, masennus, henkinen tasapainottomuus, unettomuus  hallusinaatiot, muistinmenetys



<p><b>hermosto</b> hyvin yleiset:</p> <p>yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>päänsärky</p> <p>kouristukset, alentunut tajunnan taso, uneliaisuus, afasia, tasapainohäiriöt, huimaus, sekavuus, muistihäiriöt, keskittymisvaikeudet, neuropatia, parestesiat, puhehäiriöt, vapina</p> <p><i>status epilepticus</i>, ekstrapyramidaalihäiriöt, hemipareesi, ataksia, kognitiohäiriöt, dysfasia, poikkeava askeltaminen, lisääntynyt tai heikentynyt tunto, neurologiset häiriöt (ei-määritellyt), perifeerinen neuropatia</p>	<p>kouristukset, päänsärky</p> <p>hemipareesi, afasia, tasapainohäiriöt, uneliaisuus, sekavuus, huimaus, muistihäiriöt, keskittymisvaikeudet, dysfasia, neurologiset häiriöt (ei-määritellyt), neuropatia, parestesiat, puhehäiriöt, vapina</p> <p>hemiplegia, ataksia, koordinaatiohäiriöt, poikkeava askeltaminen, lisääntynyt tunto, aistihäiriöt</p>
<p><b>silmät</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>sumentunut näkö</p> <p>toispuoleinen näkökentän puutos, huonontunut näöntarkkuus, näköhäiriöt, näkökentän häiriöt, silmäkipu</p>	<p>näkökentän häiriö, sumentunut näkö, dipopia</p> <p>huonontunut näöntarkkuus, silmäkipu, kuivat silmät</p>
<p><b>kuulo ja tasapainoelin</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>heikentynyt kuulo</p> <p>välikorvatulehdus, tinnitus, sairaaloinen herkkäkuuloisuus, korvasärky</p>	<p>heikentynyt kuulo, tinnitus</p> <p>kuurous, pyöritys, korvasärky</p>
<p><b>sydän</b> melko harvinaiset:</p>	<p>palpitaatio</p>	
<p><b>verisuonisto</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>verenvuoto, turvotus, jalan turvotus</p> <p>aivoverenvuoto, hypertensio</p>	<p>verenvuoto, syvä laskimoveritulppa, jalan turvotus</p> <p>keuhkoveritulppa, turvotus, perifeerinen turvotus</p>
<p><b>hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>hengenahdistus, yskä</p> <p>keuhkokuume, ylähengitystieinfektiot, nenän tukkoisuus</p>	<p>hengenahdistus, yskä</p> <p>keuhkokuume, sinuiitti, ylähengitystieinfektiot, bronkiitti</p>

<p><b>ruoansulatuselimistö</b> hyvin yleiset:</p> <p>yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>ummetus, pahoinvointi, oksentelu</p> <p>stomatiitti, ripuli, vatsakivut, dyspepsia, nielemishäiriöt</p>	<p>ummetus, pahoinvointi, oksentelu</p> <p>stomatiitti, ripuli, dyspepsia, nielemishäiriöt, suun kuivuus</p> <p>vatsan pullistuminen, ulosteiden pidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt (ei-määritellyt), gastroenteriitti, peräpukamat</p>
<p><b>iho ja ihonalainen kudος</b> hyvin yleiset:</p> <p>yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>ihottuma, alopesia</p> <p>dermatiitti, kuiva iho, eryteema, kutina</p> <p>ihon hilseily, valoherkkyysoireet, poikkeava pigmentaatio</p>	<p>ihottuma, alopesia</p> <p>kuiva iho, kutina</p> <p>eryteema, poikkeava pigmentaatio, lisääntynyt hikoilu</p>
<p><b>luusto, lihakset ja sidekudos</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>lihasten heikkous, nivelkiput</p> <p>myopatiat, selkäkipu, lihasten ja luuston kivut, lihassärky</p>	<p>lihasten heikkous, nivelkiput, lihasten ja luuston kivut, lihassärky</p> <p>myopatiat, selkäkipu</p>
<p><b>munuaiset ja virtsatiet</b> yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>tihentynyt virtsaamistarve, virtsan pidätyskyvyttömyys</p>	<p>virtsan pidätyskyvyttömyys</p> <p>dysuria</p>
<p><b>sukupuolielimet ja rinnat</b> melko harvinaiset:</p>	<p>impotenssi</p>	<p>verenvuoto emättimestä, menorragia, amenorrea, vaginiitti, kivut rintoissa</p>
<p><b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> hyvin yleiset:</p> <p>yleiset:</p> <p>melko harvinaiset:</p>	<p>väsymys</p> <p>allergiset reaktiot, kuume, sädetysvauriot, kasvojen turvotus, kipu, makuaistin muutokset</p> <p>astenia, punastuminen, kuumat aallot, huonontunut vointi, jäykkyys, kielen värjäytymät, hajuharhat, jano</p>	<p>väsymys</p> <p>allergiset reaktiot, kuume, sädetysvauriot, kipu, makuaistin muutokset</p> <p>astenia, kasvojen turvotus, kipu, huonontunut vointi, jäykkyys, hampaisiin liittyvät vaivat</p>

<b>tutkimukset</b> yleiset:	kohonneet ALAT-arvot	kohonneet ALAT-arvot
melko harvinaiset:	kohonneet maksaentsyymi-, gamma-GT- ja ASAT-arvot	

\* = Yksi pelkkää sädehoitoa saamaan satunnaistettu potilas sai kuitenkin temotsolomidin ja sädehoidon yhdistelmää

#### 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 trombosytopeeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

#### Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä hoidosta aiheutuneita haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, erityisesti pahoinvointi (43 %) ja oksentelu (36 %). Nämä reaktiot 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.

Taulukko 5 sisältää uusiutuvaa tai etenevää malignia glioomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa sekä temotsolomidin markkinoilla oloaikana raportoidut haittavaikutukset.

<b>Taulukko 5. Uusiutuvaa tai etenevää malignia glioomaa sairastavilla potilailla esiintyvät haittavaikutukset</b>	
<b>infektiot</b> harvinaiset:	opportunistiset infektiot, mukaan lukien PCP
<b>veri ja imukudos</b> hyvin yleiset:  melko harvinaiset:	neutropenia tai lymfopenia (luokat 3-4), trombosytopenia (luokat 3-4) pansytopenia, anemia (luokat 3-4), leukopenia
<b>aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> hyvin yleiset: yleiset:	ruokahaluttomuus painon lasku
<b>hermosto</b> hyvin yleiset: yleiset:	päänsärky uneliaisuus, huimaus, parestesiat
<b>hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> yleiset:	hengenahdistus
<b>ruoansulatuselimistö</b> hyvin yleiset: yleiset:	oksentelu, pahoinvointi, ummetus ripuli, vatsakivut, dyspepsia
<b>iho ja ihonalainen kudosis</b> yleiset: hyvin harvinaiset:	ihottuma, kutina, alopesia <i>erythema multiforme</i> , erythrodermia, urtikaria, eksanteema

<b>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
hyvin yleiset:	uupumus
yleiset:	kuume, astenia, jäykkyys, huonovointisuus, kipu, makuainin muutokset
hyvin harvinaiset:	allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema

#### *Laboratoriotulokset*

Malignia gliomaa varten hoidetuissa potilaissa todettiin luokan 3 tai 4 trombositopeniaa 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 hoitosykliden 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. Trombositopenia 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 trombositopenian nadiirit. Naisilla ilmeni enemmän luokan 4 neutropeniaa ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) kuin miehillä (12 % vs 5 %), ja naisilla oli enemmän trombositopeniaa ( $< 20 \times 10^9/l$ ) kuin miehillä (9 % vs 3 %) ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa gliomaa sairastavan koehenkilön tietoihin perustuvassa aineistossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana, ja luokan 4 trombositopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, johon osallistui 288 vastikään todettua *glioblastoma multiformea* sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombositopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

#### Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3-18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon glioma 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.

#### Kokemukset markkinoillaoloaikana

Seuraavia muita vakavia haittavaikutuksia on ilmaantunut valmisteen markkinoillaoloaikana:

<b>Taulukko 6. Yhteenveto tapahtumista, joita on raportoitu temotsolomidin markkinoillaolon aikaisessa seurannassa*</b>	
<b>infektiot</b>	
melko harvinainen:	sytomegalovirusinfektio, infektio, kuten sytomegaloviruksen tai hepatiitti B -viruksen†, reaktivaatio, herpeettinen meningoencefaliitti†, sepsis†
<b>veri ja imukudos</b>	
hyvin harvinainen:	pitkittynyt pansytopenia, aplastinen anemia†

<b>hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</b>	
hyvin harvinainen:	myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia
<b>umpieritys*</b>	
melko harvinainen:	diabetes insipidus
<b>hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
hyvin harvinainen:	interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, hengityksen vajaatoiminta†
<b>maksa ja sappi *</b>	
yleinen:	maksaentsyymien kohoaminen,
melko harvinainen:	hyperbilirubinemia, kolestaasi, maksatulehdus maksavaurio, maksan vajaatoiminta†
<b>iho ja ihonalainen kudος</b>	
hyvin harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
tuntematon:	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)

† Sisältää myös kuolemaan johtaneita tapauksia

\* Esiintymistiheyksien arviointi perustuu asianmukaisiin kliinisiin tutkimuksiin

#### 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](http://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/m<sup>2</sup>: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). Raportoituja haittavaikutuksia 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 monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O6, alkyloinnin tapahtuessa lisäksi asemassa N7. Kehittyviin sytotoksiin leesioihin kuuluu oletettavasti metyyli-adduktiin poikkeuksellinen korjaantuminen.

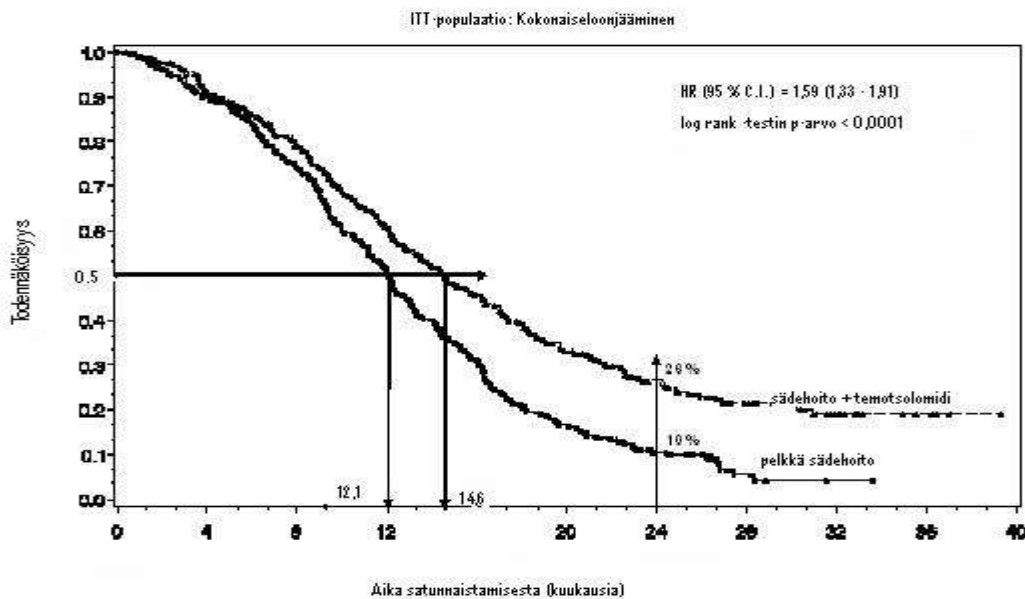
#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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* aiheuttamaa keuhkokuumetta (PCP) vastaan tarvittiin estolääkitystä samanaikaisen sädehoidon ja temotsolomidin hoidon yhteydessä.

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

Kokonaiseloönjäämisen 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 kokonaiseloönjäämiseen 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]  $\geq$  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 huononemisena. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli kuuden kuukauden kuluttua 19 %, taudin etenemisestä vapaan ajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiseelossaoloajan 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). Kokonaiseelossaolon 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 merkitsevästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniiryhmässä (44 %) (khii-neliö-testin p = 0,019). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista näyttivät hyötynne, joilla KPS oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen 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 otettava 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-yli)-imidatsoli-4-karboksamidiksi (MTIC). MTIC hydrolysoituu spontaanisti 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC), joka on tunnettu väliaine puriinien 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 annetulla,  $^{14}\text{C}$ -leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen  $^{14}\text{C}$ :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.  $^{14}\text{C}$ -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 annosriippuvaisia.

### Eriyiset 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/m<sup>2</sup> 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 haittavaikutuksia 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 mutageenisuustavastetta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

Kapselin sisältö:

vedetön 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  
indigokarmiinalumiinilakka (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 (4x5) kapselia.

Pussi

Polyesteri/alumiini/polyetyleni (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 nielaistut kapselit voivat aiheuttaa lapsen kuoleman.

Käyttämätön valmiste 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**

13.8.2019