

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temomedac 5 mg kovat kapselit
Temomedac 20 mg kovat kapselit
Temomedac 100 mg kovat kapselit
Temomedac 140 mg kovat kapselit
Temomedac 180 mg kovat kapselit
Temomedac 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Temomedac 5 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Temomedac 20 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Temomedac 100 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Temomedac 140 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Temomedac 180 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Temomedac 250 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Temomedac 5 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 87 mg vedetöntä laktoosia.

Temomedac 20 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 72 mg vedetöntä laktoosia ja paraoranssia (E 110).

Temomedac 100 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 84 mg vedetöntä laktoosia.

Temomedac 140 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 117 mg vedetöntä laktoosia.

Temomedac 180 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 150 mg vedetöntä laktoosia.

Temomedac 250 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 209 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

Temomedac 5 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 16 mm) on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vihreää raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 5 mg” vihreällä merkintämusteella.

Temomedac 20 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 18 mm) on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi oranssia raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 20 mg” oranssilla merkintämusteella.

Temomedac 100 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 20 mm) on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vaaleanpunaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 100 mg” vaaleanpunaisella merkintämusteella.

Temomedac 140 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 22 mm) on valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi sinistä raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 140 mg” sinisellä merkintämusteella.

Temomedac 180 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 22 mm) on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi punaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 180 mg” punaisella merkintämusteella.

Temomedac 250 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa (pituus n. 22 mm) on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 250 mg” mustalla merkintämusteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temomedac on tarkoitettu:

- vastikään todetun glioblastoma multiformen hoitoon annettuna sädehoidon yhteydessä ja sen jälkeen yksinään.
- yli 3 vuotiaalle lapsille, nuorille ja aikuisille malignin gliooman, kuten glioblastoma multiformen tai anaplastisen astrozytooman hoitoon, kun näiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Temomedac-valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Temomedac-valmistetta annetaan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen enintään 6 syklin pituisena temotsolomidimonoterapiana (monoterapiavaihe).

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temotsolomidin annon myöhäistämistä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 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-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temomedacin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan, kuten on esitetty taulukossa 1.

Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen ^a	Temotsolomidin 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-hematologinen toksisuus \leq luokka 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua).

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito -vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m², jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 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 suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

Hoidon aikana määritetään täydellinen verenkuva 22. päivänä (21 päivää ensimmäisen temotsolomidi-annoksen jälkeen). Annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää taulukon 3 mukaisesti.

Annostaso	Temotsolomidianno (mg/m ² /vrk)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2-6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidiannos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
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 lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

Aikuiset ja yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Hoitosyklin pituus on 28 päivää. Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapia-aineita, temotsolomidia annetaan suun kautta 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko (yhteensä 28 päivää). Kemoterapia-aineita aiemmin saaneilla potilailla alkuannos on 150 mg/m² kerran päivässä, seuraavassa syklissä 200 mg/m² kerran päivässä 5 päivän ajan, jos hematologista toksisuutta ei havaita (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriiset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain 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 toimintahäiriö

Temotsolomidin farmakokinetiikka oli samanlainen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta kuin niillä potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö. Ei ole tietoa temotsolomidin antamisesta potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Childin luokka C) tai munuaisten toimintahäiriö. Temotsolomidin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella on epätodennäköistä, että potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten toimintahäiriö, tarvittaisiin annoksen pienentämistä. On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, kun temotsolomidia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 19 - 78 -vuotiailla potilailla ikä ei vaikuta temotsolomidin munuaispuhdistumaan. Iäkkäillä potilailla (yli 70 vuotiailla) neutropenian ja trombosytopenian riski on kuitenkin kohonnut (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Temomedac -kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera eikä niitä saa avata tai pureskella.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, toista annosta ei tule antaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava 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).

Pneumocystis jirovecii-keuhkokuume

Potilailla, jotka saivat pilottitutkimuksessa temotsolomidia ja samanaikaisesti sädehoitoa 42 päivän pituisen tutkimusohjelman mukaisesti, näytti olevan erityinen riski saada *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuume (PCP). Siksi on tarpeen antaa estolääkitys PCP:tä vastaan kaikille potilaille, jotka saavat samanaikaisesti temotsolomidia ja sädehoitoa 42 päivän hoitajakson ajan (enintään 49 päivää) huolimatta lymfosyyttien määrästä. Jos havaitaan lymfopeniaa, estolääkitystä tulee jatkaa kunnes lymfopenia korjaantuu niin, että sen luokka on ≤ 1 .

PCP-keuhkokuumetta saattaa esiintyä enemmän käytettäessä temotsolomidia pitkäaikaisesti. Kaikkia temotsolomidia saavia potilaita, erityisesti potilaita, jotka saavat myös steroideja, on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti hoito-ohjelmasta riippumatta, jotta havaitaan PCP:n ilmaantuminen. Temotsolomidia saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta hengityksen vajaatoimintaa, erityisesti käytettäessä samanaikaisesti deksametasonia tai muita steroideja.

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.

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.

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 syklistä, 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 havaittu myelodysplastista oireyhtymää ja sekundaarisia maligniteetteja, mukaan lukien myeloinen leukemia (ks. kohta 4.8).

Antiemeettihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoitoon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

Pahoinvoinnin estolääkitystä suositellaan ennen ensimmäistä samanaikaista temotsolomidiannosta ja se on erittäin suositeltavaa monoterapiavaiheen aikana.

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Potilaat, joilla on ollut voimakasta (luokkaa 3 tai 4) oksentelua aikaisempien hoitosykliden aikana, saattavat tarvita antiemeettihoitoa.

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 annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten 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 arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle. 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 hoidosta temotsolomidilla ei ole kliinistä kokemusta. Kokemukset tätä vanhempien lasten ja nuorten hoidosta ovat hyvin vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 70 vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla näyttää olevan suurempi neutropenian ja trombositopenian riski nuorempiin potilaisiin verrattuna. Siksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa temotsolomidia iäkkäille potilaille.

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Lisätietoja Temomedac 20 mg kovat kapselit

Kapseleiden apuaine paraoranssi (E 110) saattaa 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 altistusta sen aktiiviselle metaboliitille monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidille (MTIC:lle).

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{max} -arvon muutokset ovat kliinisesti merkittäviä, Temomedacia ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

Faasi II:n tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisesti annettu deksametasoni, proklooriperatsiini, fenytoiini, karbamatsepiini, ondansetroni, H_2 -reseptoriantagonistit tai fenobarbitaali eivät muuttaneet temotsolomidin puhdistumaa. Valproaattihapon samanaikaiseen käyttöön liittyi pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä väheneminen temotsolomidin puhdistumassa.

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temotsolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² havaittiin teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temomedac-valmistetta ei pidä antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, potilasta pitää informoida sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen pitää lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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 saattamasta kumppaniaan raskaaksi vielä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa, sillä temotsolomidihoito saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa temotsolomidia saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus, päänsärky, väsymys, kouristukset ja ihottuma. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti. Luokan 3-4 laboratoriolöydösten esiintymistiheydet esitetään taulukon 4 alla.

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 antiemeettihoidolla. Vaikea-asteista pahoinvointia ja oksentelua havaittiin 4 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan.

Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia
Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittynyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetys, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyysoireyhtymä, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voimien huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^l , painon aleneminen, painon lisääntyminen
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

^a Sisältää: nielutulehdus, nasofaryngeaalinen nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

- ^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia
- ^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö
- ^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous
- ^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa
- ^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus
- ^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen
- ^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio
- [†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

Hoidon aikana havaittiin luuydinsuppressiota (neutropeniaa ja trombositopeniaa), jonka tiedetään olevan useimpien sytotoksisten aineiden, mukaan lukien temotsolomidin, annosta rajoittava haittavaikutus. Kun samanaikaisen vaiheen ja monoterapiavaiheen laboratorioarvojen poikkeamat ja haittavaikutukset yhdistettiin, havaittiin luokan 3 tai 4 neutrofiilisia poikkeamia mukaan lukien neutropeniaa 8 %:lla potilaista. Luokan 3 tai 4 trombositopeniisia poikkeamia, mukaan lukien trombositopeniset tapahtumat, havaittiin 14 %:lla temotsolomidia saaneista potilaista.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

Luokan 3 tai 4 trombositopeniaa ilmeni 19 %:lla ja neutropeniaa 17 %:lla malignia glioomaa sairastavista potilaista. Tämä johti potilaan ottamiseen sairaalaan ja/tai temotsolomidihoidon keskeyttämiseen 8 %:lla (trombositopenia) ja 4 %:lla (neutropenia) glioomapotilaista. Myelosuppressio oli ennustettavissa (yleensä ensimmäisten hoitosykliden aikana, nadiiriarvon ollessa päivien 21 ja 28 välillä) ja toipuminen siitä tapahtui nopeasti, tavallisesti 1 - 2 viikossa. Kumulatiivista myelosuppressiota ei ollut havaittavissa. Trombositopenia saattaa lisätä verenvuodon mahdollisuutta ja neutropenia tai leukopenia saattavat suurentaa infektioriskiä.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombositopenioiden nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) enemmän 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 glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa 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, jossa oli mukana 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 otettava temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla on kliinisesti arvioitu 500, 750, 1 000 ja 1 250 mg/m²:n annoksia (5 päivän pituisen hoitosyklin kokonaisannos). Annosta rajoittava toksisuus oli hematologista ja sitä raportoitiin kaikilla annoksilla, mutta sen odotetaan olevan vaikeampaa suuremmilla annoksilla. Yksi potilas otti 10 000 mg yliannoksen (yhden hoitosyklin kokonaisannos 5 päivän aikana). Todetut haittavaikutukset olivat pansytopenia, pyreksia, monielinähäiriö ja kuolema. On olemassa tietoja potilaista, jotka ovat ottaneet suositeltuja annoksia yli 5 vuorokauden ajan (jopa 64 vuorokautta). Raportoituihin haittavaikutuksiin kuului luuydinsuppressio, johon toisinaan liittyi infektio ja joka joissain tapauksissa oli vaikea ja pitkittynyt johtaen kuolemaan. Yliannostustapauksessa on tarpeen tutkia veriarvot. Korjaavat toimenpiteet tulee suorittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyloivat lääkeaineet - Muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X 03

Vaikutusmekanismi

Temotsolomidi on triatseenityyppinen aine, joka muuttuu fysiologisessa pH:ssa nopeasti kemiallisesti aktiiviseksi yhdisteeksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksamidiksi (MTIC). MTIC:n sytotoksisuuden oletetaan johtuvan lähinnä guaniinin alkyloitumisesta asemassa O⁶ lisäalkyloinnin tapahtuessa myös asemassa N⁷. Kehittyviin sytotoksisiin leesioihin liittyy oletettavasti metyyliadduktin poikkeavaa korjaantumista.

Kliininen teho ja turvallisuus

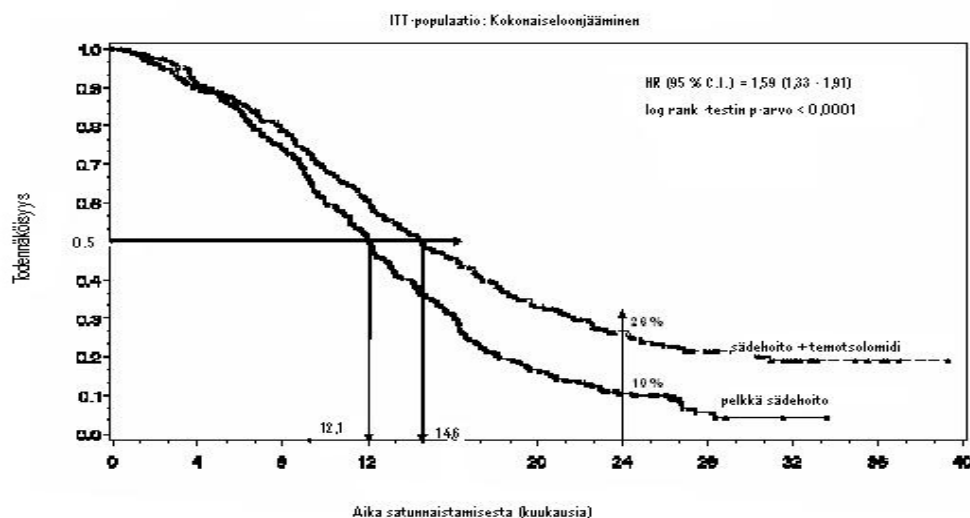
Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä 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 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

Temotsolomidia annettiin toisen linjan hoitona (salvage-hoitona) seurantavaiheessa 161 potilaalle 282:sta (57 %) pelkkää sädehoitoa saaneiden tutkimushaarassa ja 62 potilaalle 277:stä (22 %) temotsolomidia yhdessä sädehoidon kanssa saaneista.

Kokonaiseloönjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33 - 1,91) ja logrank-testillä p < 0,0001 temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti

merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



Kuva 1 Kaplan-Meier -käyrät kokonaiseloonjäämiselle (Intent-to-Treat [ITT]-populaatio)

Tutkimuksen tulokset eivät olleet yhdenmukaisia niiden potilaiden alaryhmässä, joilla toimintakyky oli heikko (performance status, WHO:n pistemäärä = 2, n = 70). Näillä kokonaiseloonjääminen ja progression kuluva aika olivat samat molemmissa hoitoryhmissä. Tässä potilasjoukossa ei kuitenkaan havaittu kohtuuttomia riskejä.

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Tiedot kliinisestä tehosta potilailla, joilla on leikkauksen ja sädehoidon jälkeen etenevä tai uusiutuva glioblastoma multiforme (Karnofskyn toimintakykypisteytys, Karnofsky performance status [KPS] \geq 70), perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, joissa käytettiin suun kautta otettavaa temotsolomidia. Toinen oli ei-vertaileva tutkimus, jossa oli 138 potilasta (29 % sai edeltävänä hoitona kemoterapiaa) ja toinen satunnaistettu, aktiivi-kontrolloitu tutkimus temotsolomidin ja prokarbatsiinin välillä, yhteensä 225 potilasta (67 % sai edeltävänä hoitona nitrosoureaan perustunutta kemoterapiaa). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli progressioton elinaika (progression-free survival, PFS) määritettynä magneettikuvauksella tai neurologisen tilan huononemisenä. Ei-vertailevassa tutkimuksessa PFS oli 6 kuukauden kuluttua 19 %, progressiottoman elinajan mediaani 2,1 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 5,4 kuukautta. Objektiiivinen vaste magneettikuvausten perusteella oli 8 %.

Satunnaistetussa aktiivi-kontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan mediaani oli 0,7-2,1 kuukautta

pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank –testin $p < 0,01 - 0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

Prospektiivisessä faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytooman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) –populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilaille (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Lapsipotilaat sietivät temotsolomidin samalla lailla kuin aikuiset.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Aikuispotilaille oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h - 1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

Temotsolomidi sitoutuu niukasti proteiineihin (10 - 20 %), eikä siten ole odotettavissa, että sillä olisi yhteisvaikutusta voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien aineiden kanssa.

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, 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 eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

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

Pitoisuudet plasmassa lisääntyvät annosriippuvaisesti. Plasmapuhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika eivät ole annosriippuvaisia.

Erityiset potilasryhmät

Temotsolomidin farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, etteivät ikä, munuaisten toimintakyky tai tupakointi vaikuta temotsolomidin plasmapuhdistumaan. Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, todettiin, että plasman farmakokineettinen kuva oli samanlainen kuin potilailla, joilla maksan toimintakyky oli normaali.

Lapsipotilaiden AUC-arvo oli korkeampi 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 (5 päivänä annos, 23 päivänä ei hoitoa), 3 syklin ja 6 syklin toksisuuskokeet. Ensisijaisina toksisuuden kohteina olivat luuydin, lymforetikulaarinen järjestelmä, kivekset ja maha-suolikanavan alue. Suuremmilla annoksilla, jotka olivat letaaleja 60 - 100 %:lla tutkituista rotista ja koirista, todettiin verkkokalvon rappeutumista. Havaittu toksisuus oli yleensä ohimenevää, lukuun ottamatta urosten lisääntymiselimissä todettuja haittatapahtumia sekä verkkokalvon rappeutumista. Koska verkkokalvon rappeutumista aiheuttaneet annokset olivat letaalilla tasolla eikä kliinisissä tutkimuksissa ole tullut esille vastaavanlaisia vaikutuksia, näillä löydöksillä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Temotsolomidi on embryotoksinen, teratogeeninen ja genotoksinen alkyloiva aine. Temotsolomidi on toksisempaa rotilla ja koirilla kuin ihmisellä, ja kliininen annostasoa lähentelee pienintä letaalia annosta rotilla ja koirilla. Annosriippuvainen leukosyyttien ja verihiutaleiden väheneminen näyttää olevan herkkä toksisuuden osoitin. 6 syklin pituisessa rottakokeessa havaittiin seuraavia kasvaintyyppisiä: rintasyöpä, keratoakantooma ja tyvisoluadenooma. Koirilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu kasvaimia tai preneoplastisia muutoksia. Rotta näyttää olevan erityisen herkkä temotsolomidin kasvaimia aiheuttavalle vaikutukselle. Ensimmäiset kasvaimet ilmenivät 3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tämä latenssivaihe on hyvin lyhyt jopa alkyloivalle aineelle.

Ames/Salmonella- ja ihmisen perifeeristen lymfosyyttien (HPBL) kromosomipoikkeamakokeiden tuloksena oli positiivinen mutageenisuusvaste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Vedetön laktoosi
Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Viinihappo
Steariinihappo

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)

Merkintämuste

Temomedac 5 mg kovat kapselit

Shellakka
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Indigokarmiini (E 132) alumiinilakka

Temomedac 20 mg kovat kapselit

Shellakka
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Paraoranssi (E 110) alumiinilakka

Temomedac 100 mg kovat kapselit

Shellakka
Propyleeniglykoli
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

Temomedac 140 mg kovat kapselit

Shellakka
Propyleeniglykoli
Indigokarmiini (E 132) alumiinilakka

Temomedac 180 mg kovat kapselit

Shellakka
Propyleeniglykoli
Punainen rautaoksidi (E 172)

Temomedac 250 mg kovat kapselit

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasipullo, jossa valkoinen, lapsiturvallinen suljin (polypropeeni) ja avaamattomuuden osoittava sinetti (polyeteeni). Pullossa on 5 tai 20 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, on vältettävä sisällä olevan jauheen joutumista iholle tai limakalvoille. Jos Temomedac joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, se pestään pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita neuvotaan säilyttämään kapselit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. tammikuuta 2010.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuu 2014.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 5 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/001
EU/1/09/605/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 20 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, paraoranssia (E 110). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovia kapselia
20 kovia kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/003
EU/1/09/605/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 100 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/005
EU/1/09/605/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 140 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/007
EU/1/09/605/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 180 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/009
EU/1/09/605/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temomedac 250 mg kovat kapselit
temozolomid

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä kapselit mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**Sytotoksinen aine.**

Kapselia ei saa avata, murskata tai pureskella, se tulee niellä kokonaisena. Jos kapseli rikkoutuu, jauheen joutumista iholle, silmään tai nenään tulee välttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/605/011
EU/1/09/605/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temomedac 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 5 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 20 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovia kapselia
20 kovia kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 100 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 140 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovia kapselia
20 kovia kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 180 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovia kapselia
20 kovia kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temomedac 250 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovia kapselia
20 kovia kapselia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temomedac 5 mg kovat kapselit
Temomedac 20 mg kovat kapselit
Temomedac 100 mg kovat kapselit
Temomedac 140 mg kovat kapselit
Temomedac 180 mg kovat kapselit
Temomedac 250 mg kovat kapselit

temotsolomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Temomedac on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Temomedac-valmistetta
3. Miten Temomedac-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Temomedac-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Temomedac on ja mihin sitä käytetään

Temomedac sisältää lääkeainetta nimeltä temotsolomidi. Se on kasvainten hoitoon tarkoitettu aine.

Temomedac on tarkoitettu tietynlaisten aivokasvainten hoitoon:

- aikuisille, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme. Temomedac annetaan ensin sädehoidon yhteydessä (samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen yksinään (monoterapiavaihe).
- 3 vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sekä aikuisille, joilla on pahanlaatuinen gliooma, kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytooma. Temomedac-valmistetta käytetään näiden kasvainten hoitoon, kun niiden todetaan uusiutuvan tai etenevän tavanomaisen hoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temomedac -valmistetta

Älä ota Temomedac-valmistetta

- jos olet allerginen temotsolomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet saanut yliherkkyysoireita dakarbatsiinista (syöpälääke, josta käytetään myös nimeä DTIC). Allergisten reaktioiden merkkejä ovat kutina, hengästyneisyys tai hengityksen vinkuminen, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.
- jos tietynlaisten verisolujesi määrä on huomattavasti alentunut (myelosuppressio), kuten veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä. Nämä verisolut ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan sekä veren normaalissa hyytymisessä. Lääkäri määrää sinulle verikokeen, jotta varmistutaan, että näiden solujen määrä on riittävä ennen hoidon aloitusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Temomedacia.

- koska sinua pitää tarkkailla tiiviisti keuhkoinfektion vakavan muodon nimeltään *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen varalta. Jos olet vastikään diagnosoitu potilas (glioblastoma multiforme), saat Temomedacia 42 vuorokauden ajan samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Tällöin lääkäri määrää sinulle myös lääkettä estämään tämän tyyppisen keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen.
- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti B -virusinfektio. Näin siksi, että Temomedac voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen palautumisen jälleen aktiiviseksi, mikä saattaa joissain tapauksissa johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tutkii tarkasti, onko potilaassa havaittavissa merkkejä tästä infektiosta.
- jos sinulla on alhainen punasolujen (anemia), valkosolujen tai verihiutaleiden määrä tai verenhyytymisongelmia ennen hoidon aloittamista tai niitä kehittyy hoidon aikana. Lääkäri saattaa pienentää lääkeannostasi tai keskeyttää, lopettaa tai muuttaa hoitoasi. Voit myös tarvita muita hoitoja. Joskus Temomedac-hoito saatetaan joutua lopettamaan.
- Sinulta otetaan hoidon aikana säännöllisesti verikokeita, joiden avulla seurataan Temomedacin aiheuttamia haittavaikutuksia verisoluissasi.
- koska sinulla on pieni riski muihin verisolujen muutoksiin, mukaan lukien leukemia.
- jos sinulla on pahoinvointia ja/tai oksentelua, jotka ovat hyvin yleisiä Temomedac-hoidon haittavaikutuksia (ks. kohta 4), lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkettä (pahoinvointilääke) ehkäisemään oksentelua.
- Jos oksentelet usein ennen hoidon aloitusta tai sen aikana, kysy lääkäriltä neuvoa, mihin aikaan sinun olisi parasta ottaa Temomedac-valmistetta, kunnes oksentelu saadaan hallintaan. Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta samana päivänä.
- jos sinulla ilmenee kuumetta tai infektio-oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- jos olet yli 70 vuotias, saatat olla alttiimpi infektiolle, mustelmille tai verenvuodolle.
- jos sinulla on ongelmia maksan tai munuaisten toiminnassa, Temomedac-annostasi joudutaan ehkä muuttamaan.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 3 vuotiaille lapsille, koska tätä lääkettä ei ole tutkittu siinä ikäryhmässä. Temomedacin käytöstä yli 3 vuotiailla lapsilla on vain vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Temomedac

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Näin sen vuoksi, että sinua ei tule hoitaa Temomedacilla raskauden aikana, ellei se lääkärin mielestä ole selkeästi tarpeen.

Temomedac-valmistetta käyttävien **sekä mies- että naispotilaiden** on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä (ks. myös kohta ”Miesten hedelmällisyys” jäljempänä).

Imetys tulee lopettaa Temomedac-hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

Temomedac saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, eivätkä he saa saattaa kumppaniaan raskaaksi kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. On suositeltavaa kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ottaessasi Temomedac-valmistetta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai uniseksi. Näin ollen älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita tai pyöräile, kunnes näet, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun (ks.

kohta 4).

Temomedac-valmiste sisältää laktoosia

Temomedac sisältää laktoosia (eräänlainen sokeri). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Temomedac-valmiste sisältää natriumia

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

Lisätietoja Temomedac 20 mg kovat kapselit

Kapseleiden apuaine paraoranssi (E 110) saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Temomedac -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos ja hoidon kesto

Lääkäri määrittää Temomedac-annoksesi. Tämä tapahtuu kokosi (pituus ja paino) mukaan sekä sen mukaan, onko sinulla uusiutuva kasvain ja oletko aiemmin saanut kemoterapiahoitoa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle muita lääkevalmisteita (pahoinvointilääkkeitä) otettavaksi Temomedac-valmistetta ennen ja/tai sen jälkeen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi tai hillitsemiseksi.

Potilaat, joilla on vastikään diagnosoitu glioblastoma multiforme:

Jos olet vastikään diagnosoitu potilas, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- ensin hoito samanaikaisesti sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe)
- sitten hoito pelkällä Temomedacilla (monoterapiavaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temomedac-hoitosi annoksella 75 mg/m^2 (tavanomaionen annos). Otat annoksen päivittäin 42 vuorokauden ajan (enintään 49 vuorokautta) samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Temomedac-annosta voidaan myöhäistää tai se voidaan lopettaa riippuen veriarvoistasi ja siitä, miten siedät hoidon samanaikaisen vaiheen aikana. Kun sädehoito loppuu, hoito keskeytetään 4 viikon ajaksi. Näin elimistösi saa mahdollisuuden toipua. Sitten aloitat monoterapiavaiheen.

Monoterapiavaiheen aikana annos ja tapa, jolla otat Temomedac-valmistetta tämän vaiheen aikana, on erilainen. Lääkäri määrittää tarkan annoksesi. Hoitojaksoja (syklejä) voi olla enintään 6. Jokainen kestää 28 päivää. Otat uuden Temomedac-annoksen kerran päivässä yksinään jokaisen hoitosyklin ensimmäisten 5 päivän ajan (”annospäivät”). Ensimmäinen annos on 150 mg/m^2 . Sitten olet 23 päivää ilman Temomedac-valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli. 28. päivän jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Otat jälleen Temomedac-valmistetta kerran päivässä 5 päivän ajan ja sitten olet 23 päivää ilman. Temomedac-annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosyklien aikana.

Potilaat, joilla kasvain on uusiutunut tai edennyt (maligni gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astroosytooma) ja jotka ottavat vain Temomedacia

Temomedac-hoitosyklin pituus on 28 päivää.

Otat pelkästään Temomedacia kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Päivittäinen annos riippuu siitä, oletko aiemmin saanut kemoterapiaa.

Jos et ole aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temomedac-annoksesi on 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen

Temomedac-annoksesi on 150 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Sen jälkeen olet 23 päivää ilman Temomedac-valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

Päivän 28 jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Saat jälleen Temomedacia kerran päivässä 5 päivän ajan ja sen jälkeen olet 23 päivää ilman.

Aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista sinulle tehdään verikokeita, joista ilmenee, pitääkö Temomedac-annostasi muuttaa. Riippuen verikokeiden tuloksista lääkäri voi muuttaa seuraavassa hoitosyklissä samaasi annosta.

Miten Temomedacia otetaan

Ota sinulle määrätty Temomedac-annos kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Ota kapselit tyhjään mahaan, esimerkiksi vähintään tunti ennen aamiaista. Niele kapseli(t) kokonaisuutena vesilasillisen kera. Älä avaa, murskaa tai pureskele kapseleita. Jos kapseli rikkoutuu, vältä jauheen joutumista iholle, silmiin tai nenään. Mikäli vahingossa saat jauhetta silmiin tai nenään, huuhtelee alue vedellä.

Riippuen lääkärin määräämästä annoksesta, voit joutua ottamaan kerralla enemmän kuin yhden kapselin, mahdollisesti eri vahvuisia (vaikuttavan aineen määrä milligrammoina). Eri vahvuisilla kapseleilla on eri väriset kansiosat ja merkinnät (ks. alla oleva taulukko)

Vahvuus	Väri/merkintä
Temomedac 5 mg	kansiosassa on kaksi vihreää raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 5 mg” vihreällä merkintämusteella
Temomedac 20 mg	kansiosassa on kaksi oranssia raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 20 mg” oranssilla merkintämusteella
Temomedac 100 mg	kansiosassa on kaksi vaaleanpunaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 100 mg” vaaleanpunaisella merkintämusteella
Temomedac 140 mg	kansiosassa on kaksi sinistä raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 140 mg” sinisellä merkintämusteella
Temomedac 180 mg	kansiosassa on kaksi punaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 180 mg” punaisella merkintämusteella
Temomedac 250 mg	kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 250 mg” mustalla merkintämusteella

Varmistu, että ymmärrät ja muistat:

- kuinka monta kapselia sinun tulee ottaa jokaisena annospäivänä. Pyydä, että lääkäri tai farmaseutti kirjoittaa sen paperille (myös väritunnukset).
- mitkä ovat annospäiviäsi.

Varmista annoksesi lääkärin kanssa aina ennen uuden hoitosyklin aloittamista, sillä se voi olla eri kuin aiemmassa hoitosyklissä.

Ota Temomedacia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Virheillä annoksen ottamisessa voi olla vakavia terveydellisiä seurauksia.

Jos otat enemmän Temomedac-valmistetta kuin sinun pitäisi

Mikäli vahingossa otat liian monta Temomedac-kapselia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin,

apteekkiin henkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Jos unohtat ottaa Temomedac-valmistetta

Ota unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Mikäli on kulunut jo kokonainen päivä, kysy ohjeet lääkäriltä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista:

- vakava allerginen (yliherkkyys) reaktio (nokkosrokko, hengityksen vinkuminen tai muu hengitysvaikeus)
- kontrolloimaton verenvuoto
- kouristuskohtaus
- kuume
- vilunväristykset
- voimakas päänsärky, joka ei mene ohi.

Temomedac-hoito saattaa vähentää tietynlaisten verisolujen määrää. Tämä saattaa johtaa herkempään mustelmien muodostumiseen tai verenvuotoon, anemiaan (punasolujen vähyys), kuumeiluun ja/tai heikentyneeseen infektoiden vastustuskykyyn. Verisolujen väheneminen on yleensä lyhytaikaista. Toisinaan se saattaa pitkittyä ja johtaa erittäin vakavaan anemian muotoon (aplastinen anemia). Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisin väliajoin ja päättää, tarvitaanko jotain erityistä hoitoa. Joissain tapauksissa Temomedac-annosta täytyy pienentää tai hoito lopettaa.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruokahalun menetys, puhumisvaikeudet, päänsärky
- oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ummetus
- ihottuma, hiustenlähtö
- väsymys.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, suun infektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombosytopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen
- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppaustason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuuain muuokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kipeät silmät
- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut

- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen
- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- aivoinfektiot (herpeettinen meningoencefaliitti), myös kuolemaan johtavia tapauksia
- uudet tai uudelleen aktivoituneet sytomegalovirusinfektiot
- haavainfektiot
- uudelleen aktivoituneet hepatiitti B -virusinfektiot
- sekundaarinen syöpä, mukaan lukien leukemia
- verisolujen väheneminen (pansytopenia, anemia, leukopenia)
- punaiset läiskät ihon alla
- vesitystauti (diabetes insipidus; oireita ovat lisääntynyt virtsaneritys sekä janon tunne), veren alhainen kaliumtaso
- mielialan vaihtelut, aistiharhat
- osittainen halvaus, hajuistin muutos
- kuivat silmät
- kuulon heikkeneminen, keskikorvan tulehdus
- sydämentykytys, kuumat aallot
- vatsan turvotus, ulosteenpidätysvaikeus, peräpukamat, suun kuivuminen
- maksatulehdus ja maksavaurio (mukaan lukien kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta), kolestaasi, bilirubiinin määrän lisääntyminen
- rakkulat keholla tai suussa, ihon hilseileminen, ihottuman puhkeaminen, kivulias ihon punoitus, vaikea ihottuma, johon liittyy ihon turvotusta, myös kämmenissä ja jalkapohjissa
- herkistyminen auringonvalolle, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihonvärin muutos
- virtsaamisvaikeudet
- emättimen verenvuoto, emättimen ärsytys, puuttuvat tai runsaat kuukautiset, kipu rinnoissa, seksuaalinen kyvyttömyys
- lihasvärinä, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, jano, häiriö hampaissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän valmisteiden turvallisuudesta.

5. Temomedac -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä mieluiten lukitussa kaapissa. Kapselien asiaton ottaminen voi olla vaarallista lapsille.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Kerro apteekkiin, mikäli huomaat kapselien ulkonäön olevan poikkeava.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temomedac sisältää

- Vaikuttava aine on temotsolomidi.
Temomedac 5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.
Temomedac 20 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.
Temomedac 100 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.
Temomedac 140 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.
Temomedac 180 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.
Temomedac 250 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.
- Muut aineet ovat:
kapselin sisältö:
vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo (ks. kohta 2 ”Temomedac - valmiste sisältää laktoosia”).
kapselin kuori ja painomuste:
Temomedac 5 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, indigokarmiini (E 132), alumiinilakka, keltainen rautaoksidi (E 172).
Temomedac 20 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, paraoransi (E 110) alumiinilakka.
Temomedac 100 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172), shellakka, propyleeniglykoli, keltainen rautaoksidi (E 172).
Temomedac 140 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, indigokarmiini (E 132) alumiinilakka.
Temomedac 180 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, punainen rautaoksidi (E 172).
Temomedac 250 mg kovat kapselit: liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Temomedac 5 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vihreää raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 5 mg” vihreällä merkintämusteella.

Temomedac 20 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi oranssia raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 20 mg” oranssilla merkintämusteella.

Temomedac 100 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vaaleanpunaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 100 mg” vaaleanpunaisella merkintämusteella.

Temomedac 140 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi sinistä raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 140 mg” sinisellä merkintämusteella.

Temomedac 180 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi punaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 180 mg” punaisella merkintämusteella.

Temomedac 250 mg kovissa kapsleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa.

Kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 250 mg” mustalla merkintämusteella.

Kovat kapselit on pakattu 5 tai 20 kapselia sisältäviin ruskeisiin lasipulloihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.