

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 30,97 mg laktoosi.

20 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 18,16 mg laktoosi.

100 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 90,801 mg laktoosi.

140 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 127,121 mg laktoosi.

180 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 163,441 mg laktoosi.

250 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 227,001 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

5 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on roheline tindiga trükitud. Otsale on trükitud „890”. Kerele on trükitud „5 mg” ja kaks triipu.

20 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on kollase tindiga trükitud. Otsale on trükitud „891”. Kerele on trükitud „20 mg” ja kaks triipu.

100 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on roosa tindiga trükitud. Otsale on trükitud „892”. Kerele on trükitud „100 mg” ja kaks triipu.

140 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on sinise tindiga trükitud. Otsale on trükitud „929”. Kerele on trükitud „140 mg” ja kaks triipu.

180 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on punase tindiga trükitud. Otsale on trükitud „930”. Kerele on trükitud „180 mg” ja kaks triipu.

250 mg kõvakapsel (kapsel)

Kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on musta tindiga trükitud. Otsale on trükitud „893”. Kerele on trükitud „250 mg” ja kaks triipu.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Temozolomide SUN on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidele esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomi raviks samaaegselt radioterapiaga (RT) ning järgnevalt monoterapiaks;
- üle 3-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele pahaloomulise glioomi, nagu näiteks multiformse glioblastoomi või anaplastilise astrotsütoomi raviks, kui haigus on pärast standardravi retsidiveerunud või progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide SUN tohib ordineerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide SUN manustatakse kombineeritult fokaalse RT-ga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoterapia tsüklit (monoterapia faas).

Samaaegne faas

TMZ-i manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m² ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse RT-ga (60 Gy manustatuna 30 fraktsioonis). Annust ei soovitata vähendada, kuid iga nädal tuleb otsustada TMZ manustamise edasilükkamise või katkestamise üle, lähtudes hematoloogilise ja mitte-hematoloogilise toksilisuse kriteeriumidest. TMZ manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49-päevase perioodi jooksul), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$;
- üldise toksilisuse kriteeriumi (*common toxicity criteria*, CTC) mitte-hematoloogiline toksilisus ≤ 1 astmega (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Ravi ajal tuleb iga nädal määrata täisvere analüüs. TMZ-i manustamine tuleb samaaegse faasi ajal ajutiselt katkestada või täielikult lõpetada vastavalt hematoloogilise ja mitte-hematoloogilise toksilisuse kriteeriumidele, mis on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. TMZ-i annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse RT ja TMZ-i korral

Toksilisus	TMZ-i katkestamine ^a	TMZ-i lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	≥ 10 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mitte-hematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2 aste	CTC 3 või 4 aste

a: samaaegset ravi TMZ-ga tohib jätkata, kui kõik järgmised tingimused on täidetud: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC mitte-hematoloogiline toksilisus ≤ 1 astmega (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Monoteraapia faas

Neli nädalat pärast TMZ-i ja RT samaaegse ravifaasi lõpetamist jätkatakse TMZ-i manustamist kuni 6 monoteraapia tsükliks. Annus 1. (monoteraapia) tsükliks on 150 mg/m^2 üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Alates 2 tsüklist suurendatakse annust 200 mg/m^2 , kui esimese tsükli ajal jäi CTC mitte-hematoloogiline toksilisus ≤ 2 astmele (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$. Kui teise tsükli annust ei suurendatud, siis ei tohi seda teha järgmiste tsüklite käigus. Kui annus on kord juba suurendatud, peab see jääma tasemele 200 mg/m^2 ööpäevas iga järgneva tsükli esimeseks 5 päevaks, välja arvatud kui tekib toksilisus. Annuse vähendamised ja lõpetamised monoteraapia faasi ajal tuleb läbi viia vastavalt tabelites 2 ja 3 antud juhistele.

Ravi 22. päeval (see on 21 päeva pärast TMZ-i esimest annust) tuleb teha täisvere analüüs. Annust vähendatakse või manustamine katkestatakse vastavalt juhistele tabelis 3.

Tabel 2. TMZ-i annuse tasemed monoteraapias

Annuse tase	TMZ-i annus ($\text{mg/m}^2/\text{ööpäev}$)	Märkused
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2.–6. tsükli ajal, kui toksilisus puudub

Tabel 3. TMZ-i annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal

Toksilisus	Vähendada TMZ-i 1 annuse taseme võrra ^a	Lõpetada TMZ
Neutrofiilide koguarv	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vt kommentaari b
Trombotsüütide arv	$< 50 \times 10^9/l$	Vt kommentaari b
CTC mitte-hematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 3 aste	CTC 4 aste ^b

^a: TMZ-i annuse tasemed on kirjas tabelis 2.

^b: TMZ tuleb lõpetada kui:

- annuse tasemel -1 (100 mg/m^2) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus;
- pärast annuse vähendamist taastub mitte-hematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) 3 aste.

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

Ravitsükli kestus on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mitte saanud patsientidele manustatakse TMZ-i suukaudselt annuses 200 mg/m² üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m² üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsükklis annuseni 200 mg/m² üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul eeldusel, et puudub hematoloogiline toksilisus (vt lõik 4.4).

Eripopulatsioonid

Lapsed

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ-i ainult taastuva või progresseeruva pahaloomalise glioomi raviks. Kasutamise kogemus sellistel lastel on väga piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). TMZ-i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli TMZ-i farmakokineetika võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksafunktsiooni raske kahjustusega (Child-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ-i manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ-i farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või mis tahes raskusastmega neerukahjustusega patsientidel osutuks vajalikuks annuste vähendamine. Sellele vaatamata tuleb TMZ-i manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs näitab, et vanus ei mõjuta TMZ-i kliirensit 19–78-aastastel patsientidel. Samas tundub, et eakatel patsientidel (> 70 aastased) on suurenenud neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkeoht (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Temozolomide SUN kõvakapslite manustamisel peab patsient olema söömata.

Kapsleid tuleb neelata alla tervelt, koos klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada ega närida.

Kui patsient pärast annuse manustamist oksendab, siis teist annust samal päeval ei manustata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus dakarbasiini (DTIC) suhtes.

Raskekujuline müelosupressioon (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oportunistlikud infektsioonid ja infektsioonide reaktivatsioon

TMZ-ravi ajal on täheldatud oportunistlikke infektsioone (nt *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik) ja infektsioonide reaktivatsiooni (nt B-hepatiidi viirus (HBV), tsütomegaloviirus) (vt lõik 4.8).

Herpeetiline meningoentsefaliit

Turuletulekujärgselt on temosolomiidi koos kiiritusraviga (sh samaaegselt steroide) saanud patsientidel täheldatud herpeetilist meningoentsefaliiti (sh surmajuhte).

Pneumocystis jirovecii põhjustatud pneumoonia

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-i kombineeritult RT-ga, olid eriti disponeeritud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) tekkeriskile. Seetõttu on PJP-vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (vajadusel maksimaalselt 49-päevase) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-i ja RT-d, seda sõltumata lümfotsüütide arvust. Kui tekib lümfopeenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata kuni lümfopeenia paranemiseni ≤ 1 astmeni.

Kui TMZ-i manustatakse pikemaajalise raviskeemi alusel, võib PJP esinemissagedus olla kõrgem. Vaatamata sellele tuleb sõltumata kasutatava raviskeemi pikkusest kõiki patsiente, kes saavad TMZ-ravi ning eriti neid patsiente, kes saavad steroide, hoolikalt jälgida PJP tekke suhtes. On teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes kasutavad TMZ-i, eriti kombinatsioonis deksametasooni või teiste steroididega.

HBV

Täheldatud on HBV reaktivatsioonist põhjustatud hepatiiti, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist B-hepatiidi suhtes positiivse seroloogilise analüüsiga (sealhulgas aktiivse haigusega) patsientidel tuleb konsulteerida maksahaiguse ekspertidega. Ravi ajal tuleb patsiente asjakohaselt jälgida ja käsitleda.

Maksatoksilisus

TMZ-iga ravitud patsientidel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha ravieelsed maksafunktsiooni näitajad. Kõrvalekallete korral tuleb arstidel enne ravi alustamist TMZ-iga hinnata riski ja kasu suhet, sealhulgas võimalust surmaga lõppeva maksapuudulikkuse tekkeks. 42-päevasel ravikuuril olevatel patsientidel tuleb tsükli keskel korrata maksafunktsiooni analüüsi. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida pärast iga ravitsükli. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel tuleb arstidel hinnata ravi jätkamise riski ja kasu suhet. Maksatoksilisus võib ilmnedada mitu nädalat pärast viimast ravi TMZ-iga.

Maliigsused

Samuti on väga harvadel juhtudel täheldatud müelodüsplastilist sündroomi ja sekundaarseid maliigusi, sealhulgas müeloidset leukeemiat (vt lõik 4.8).

Antiemeetiline ravi

Iiveldus ja oksendamine kaasuvad TMZ-raviga väga sageli. Enne TMZ-i manustamist või pärast seda võib rakendada antiemeetilist ravi.

Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

Antiemeetilist profülaktikat soovitatakse enne samaaegse faasi esimest annust ja see on tungivalt soovitatav monoterapia ajal.

Taastuva või progresseeruva pahaloomalise glioomiga patsiendid

Patsientidel, kellel on varasemate ravitsükelite kestel esinenud raskekujulist (3. või 4. astme) oksendamist, võib osutada vajalikuks antiemeetiline ravi.

Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, sealhulgas pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sealhulgas karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine.

Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$. Täisvere analüüs tuleb teha 22. päeval (21 päeva pärast esimest annust) või 48 tunni jooksul sellest päevast alates, samuti on vajalik iganädalane täisvere kontroll, kuni neutrofiilide koguarv $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, tuleb järgmises tsükli annust ühe astme võrra vähendada (vt lõik 4.2). Annuse tasemeteks on 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m^2 .

Lapsed

TMZ-i kasutamise kohta alla 3-aastastel lastel kliinilised kogemused puuduvad. Kogemused vanemate laste ning noorukite osas on väga piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Eakad patsiendid (> 70 aasta vanused)

Eakatel patsientidel esineb nooremate patsientidega võrreldes suurem risk neutroopenia ja trombotsütoopenia tekkeks. Seetõttu tuleb TMZ-i eakatele patsientidele manustada ettevaatlikult.

Naispatsiendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Meespatsiendid

TMZ-iga ravitavatel meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust (vt lõik 4.6).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eraldiseisvas I faasi uuringus ei muutunud TMZ-i ja ranitidiini koosmanustamine TMZ-i imendumise määra ega selle aktiivse metaboliidi monometüültriasenoimidiasoolkarboksamiidi (MTIC) toimet.

TMZ-i ja toidu koosmanustamine põhjustas C_{\max} vähenemise 33% ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemise 9% võrra.

Kuna C_{\max} muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temozolomide SUN manustada ilma toiduta.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ-i kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H_2 -retseptori antagonistid ja fenobarbitaal. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ-i kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

TMZ-i mõju teiste ravimite metabolismile või eritumisele ei ole uuritud. Sellele vaatamata on TMZ-i toime teiste ravimite farmakokineetikale ebatõenäoline, kuna ta ei metaboliseeru maksas ja seonduv valkudega vähesel määral (vt lõik 5.2).

TMZ-i kasutamine kombinatsioonis teiste müelosupressiivsete ravimitega võib suurendada müelosupressiooni tõenäosust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad nõustada kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks TMZ-i saamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rasedus

Kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-i annuses 150 mg/m², täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide SUN ei tohi rasedatele manustada. Kui on vaja kaaluda rasedusaegset kasutamist, siis tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas TMZ eritub rinnapiima; seetõttu tuleb imetamine TMZ-ravi ajal katkestada.

Meeste fertiilsus

TMZ võib olla genotoksilise toimega. Seetõttu peavad sellega ravitavad mehed kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning neile tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist. Otstarbekas on ravieelselt kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust, sest TMZ-ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TMZ-il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele väsimuse ja unisuse tõttu (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute kogemus

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Infektsioonid, võõtohatis, farüngiit ^a , suu kandidiaas
Aeg-ajalt:	Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis [†] , herpeetiline meningoentsefaliit [†] , tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus [†] , <i>herpes simplex</i> , infektsiooni reaktivatsioon, haavainfektsioon, gastroenteriit ^b
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, sh müeloidne leukeemia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Febriilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia, aneemia
Aeg-ajalt:	Prolongeeritud pantsütopeenia, aplastiline aneemia [†] , pantsütopeenia, petehhiad
Immuunsüsteemi häired	
Sage:	Allergiline reaktsioon
Aeg-ajalt:	Anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Cushingi laadne sündroom ^c
Aeg-ajalt:	Magediabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt:	Hüpokaleemia, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Agiteeritus, amneesia, depressioon, ärevus, segasus, unetus
Aeg-ajalt:	Käitumishäire, emotsionaalne labiilsus, hallutsinatsioonid, apaatia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Krambihood, hemiparees, afaasia/düsfaasia, peavalu
Sage:	Ataksia, tasakaaluhäire, kognitiivne häire, keskendumishäired, teadvustaseme langus, pearinglus, hüpoesteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia ^d , paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemiplegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired
Silma kahjustused	
Sage:	Hemianopia, hägune nägemine, nägemishäire ^e , nägemisvälja defekt, diploopia, silmavalu
Aeg-ajalt:	Nägemisteravuse vähenemine, kuivsilmsus
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Kurtus ^f , vertiigo, tinnitus, kõrvavalu ^g
Aeg-ajalt:	Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik
Südame häired	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hemorraagia, kopsuembolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Hingamispuudulikkus [†] , interstitsiaalne pneumoniit / pneumoniit, kopsufibroos, nina limaskestast turse
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine
Sage:	Stomatiit, kõhuvalu ^h , düspepsia, düsfaagia
Aeg-ajalt:	Kõhupuhitus, roojapidamatus, seedetrakti häire, hemorroidid, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Maksapuudulikkus [†] , maksakahjustus, hepatiit, kolestaas, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Lööve, alopeetsia
Sage:	Erüteem, kuiv nahk, kihelus
Aeg-ajalt:	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödeem, multiformne erüteem, erüthrodermia, naha eksfoliatsioon, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, eksanteem, dermatiit, suurenenud higistamine, pigmentatsioonihäire
Teadmata:	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Müopaatia, lihasnõrkus, artralgia, seljavalu, lihas-skeleti valu, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sage urineerimine, uriinipidamatus
Aeg-ajalt:	Düsuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Vaginaalne hemorraagia, menorraagia, amenorröa, vaginiit, rinnanäärme valu, impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Väsimus
Sage:	Palavik, gripilaadsed sümptomid, asteenia, halb enesetunne, valu, turse, perifeersed tursed ^d
Aeg-ajalt:	Seisundi ägenemine, külmavärinad, näo turse, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus
Uuringud	
Sage:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ^j , kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt:	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Kiirituskahjustus ^k

^a Hõlmab: farüngiit, nasofarüngaalne farüngiit, streptokokk-farüngiit

^b Hõlmab: gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit

^c Hõlmab: Cushingi laadne sündroom, Cushingi sündroom

^d Hõlmab: neuropaatia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia

^e Hõlmab: nägemise halvenemine, silma kahjustus

^f Hõlmab: kurtus, bilateraalne kurtus, neurosensoorne kurtus, unilateraalne kurtus

^g Hõlmab: kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas

^h Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus

ⁱ Hõlmab: perifeersed tursed, perifeerne paistetust

^j Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

^k Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus

[†] Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Laboratoorsed tulemused

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ-i, annustamist piirav toksilisus. Kui ristvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoterapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, kaasa arvatud neutropeenia juhud, 8%-l patsientidest. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, kaasa arvatud trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% TMZ-i saanud patsientidest.

Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Laboratoorsed tulemused

Pahaloomulise glioomi tõttu ravi saanud patsientidel esines 3. või 4. astme trombotsütopeeniat ja neutropeeniat vastavalt 19% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% juhtudest. Müelosupressioon oli prognoositav (tavaliselt mõne esimese tsükli vältel, madalaima tasemega [nadiiriga] 21. päeva ja 28. päeva vahel) ning kiirelt paranev, see tähendab tavaliselt 1–2 nädala jooksul. Kumulatiivse müelosupressiooni kohta tõendeid ei leitud. Trombotsütopeenia esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeenia või leukopeenia esinemine võib suurendada infektsioonide ohtu.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs tehti kliinilise uuringu kohta, kus osales 101 naispatsienti ja 169 meespatsienti, kelle neutrofiilide madalaim tase [nadiir] oli teada ning 110 naispatsienti ja 174 meespatsienti, kelle trombotsüütide madalaim tase oli teada. Esimeses ravitsükklis täheldati naistel 4. astme neutropeenia (neutrofiilide koguarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ning trombotsütopeenia ($< 20 \times 10^9/l$) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsiendi hulgas esines esimeses ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 8% naistest vs 4% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 8% naistest vs 3% meestest. 288-l esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendil läbiviidud uuringus täheldati esimeses ravitsükklis 4. astme neutropeeniat 3% naistest vs 0% meestest ning 4. astme trombotsütopeeniat 1% naistest vs 0% meestest.

Lapsed

Suukaudset TMZ-i on uuritud ajutüve taastuva glioomiga või taastuva kõrgema astme astrotsütoomiga (3...18-aastastel) lapspatsientidel annustamisrežiimiga, kus ravimit manustati viiel järjestikusel päeval iga 28 päeva järel. Kuigi andmeid on piiratud eeldatakse, et taluvus lastel on sama mis täiskasvanutel. TMZ-i ohutus alla 3-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m² (tsükli koguanus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguanus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sealhulgas luuüdi supressioon kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli raske ja pikaajaline ning lõppes surmaga. Üleannustamise korral on soovitatav läbi viia

hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm : kasvajavastased ained, teised alküülivad ained. ATC-kood: L01A X03.

Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidasoolkarbonsamiidiks (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC-i tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O⁶-positsioonis ning lisaks ka N⁷-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

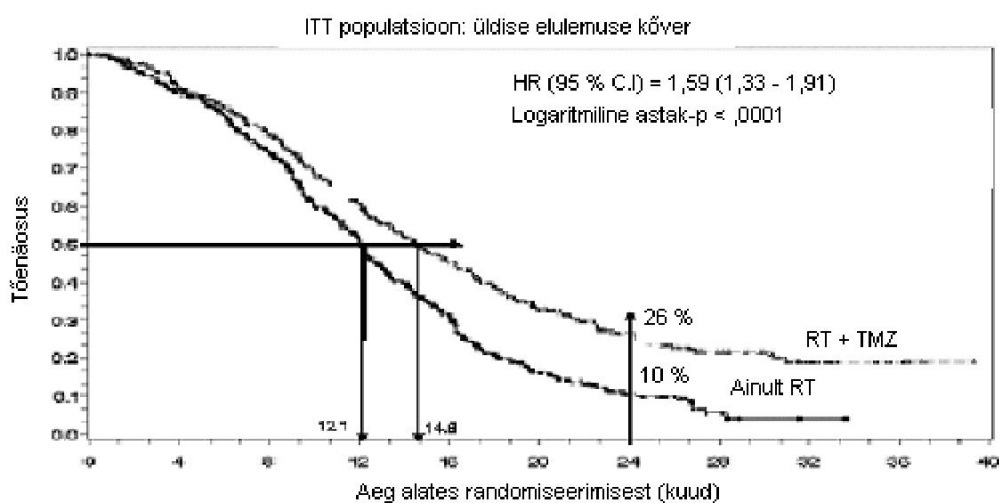
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saama kas TMZ-i ja RT-d (n=287) või ainult RT-d (n=286). Patsiendid, kes said TMZ-i ja RT-d (RT rühm), said samal ajal TMZ-i (75 mg/m²) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoteeraapia TMZ-ga (150–200 mg/m²) iga 28-päevase tsükli 1.–5. päeval kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollrühma patsiendid said ainult RT-d. PJCP profülaktika oli vajalik nii RT kui ka TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

TMZ-i manustati elupäästava ravimina järelfaasis 282-st patsiendist 161-le (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult RT rühma, ning 277-st patsiendist 62-le (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ-i ja RT rühma.

Koguelumuse riskisuhe oli 1,59 (95% usaldusvahemik 1,33–1,91) logaritmilise astmega $p < 0,0001$ TMZ-i rühma kasuks. Elulemuse eeldatav tõenäosus 2 aastat või enam (26% vs 10%) on kõrgem RT ja TMZ-i rühmas. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide RT-le TMZ-i samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ-i monoteeraapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes ainult RT-d saanutega (Joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslikul populatsioonil)

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega (*performance status*, PS) patsientide

alamrühmas (WHO PS=2, n=70), milles üldine elulemus ja aeg haiguse progressioonini olid sarnased mõlemas uuringurühmas. Siiski, ühtki nimetatud patsientide alamrühmale mittevastuvõetavat riski ei ilmnenu.

Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Kirurgilise ravi või RT järgselt progresseerunud või retsiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status*, KPS, Karnofsky jõudlusaste ≥ 70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-iga läbiviidud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ *versus* prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureaal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus oli esmaseks lõpp-punktiks progressioonivaba elulemus MRI-uuringu tulemuse või neuroloogilise seisundi halvenemise põhjal. Mittevõrdlevas uuringus oli progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes 19%, keskmine progressioonivaba elulemus oli 2,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 5,4 kuud. Objektiivse ravilevastuse määr oli MRI-uuringute põhjal 8%.

Randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus oli TMZ-i 6 kuu progressioonivaba elulemus oluliselt suurem kui prokarbasiinil: vastavalt 21% vs 8% (hii-ruudu p-väärtus = 0,008). Keskmine progressioonivaba elulemus oli vastavalt 2,89 ja 1,88 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,0063). Keskmine elulemus oli TMZ-i ja prokarbasiiniga vastavalt 7,34 ja 5,66 kuud (logaritmilise astaku p-väärtus = 0,33). 6 kuu möödudes oli elus olevate patsientide osakaal TMZ-i rühmas oluliselt suurem (60%) võrreldes prokarbasiini rühmaga (44%) (hii-ruudu p-väärtus = 0,019). Varasema keemiaravi kogemusega patsientidel täheldati kliinilist tulemuslikkust neil, kellel oli KPS ≥ 80 .

Nii neuroloogilise staatuse halvenemist kui ka jõudlusastme vähenemist (KPS < 70 või vähemalt 30-punktiline vähenemine) ajas kirjeldavate andmete põhjal olid TMZ-i tulemused võrreldes prokarbasiiniga paremad. Keskmiselt progresseerus haigus nimetatud näitajateni TMZ-i rühmas 0,7 kuni 2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmilise astaku p-väärtus = < 0,01–0,03).

Taastuv anaplastiline astrotsütoom

Mitmekeskusega ajas ettesuunatud II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ-i ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsiveerumisel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 46%. Keskmine progressioonivaba elulemus oli 5,4 kuud. Keskmine üldine elulemus oli 14,6 kuud. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil (n = 162) oli ravivastus tsentraalse retsensendi hinnangul 35% (13 täieliku ja 43 osalise vastusega). 43 patsiendil täheldati haiguse stabiliseerumist. 6-kuuline tüsistustevaba elulemus oli ravikavatsuslikus populatsioonis 44% ja keskmine tüsistustevaba elulemus 4,6 kuud, mis sarnanes progressioonivaba elulemust kirjeldavate tulemustega. Nõuetele vastavas histoloogilise uuringu populatsioonis olid tulemused efektiivsuse osas sarnased. Radioloogiliselt objektiivse vastuse saamine või progressioonivaba staatuse säilitamine oli tugevalt seotud elukvaliteedi säilitamise või paranemisega.

Lapsed

Suu kaudu manustatavat TMZ-i on ajutüve taastuva glioomiga või taastuva raskekujulise astrotsütoomiga lastel (vanus 3–18 aastat) uuritud annustamisskeemiga, kus ravimit manustati 5 ööpäeva jooksul iga 28 ööpäeva järel. TMZ-i talutavus sarnaneb täiskasvanutel täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

TMZ hüdrolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (*5-amino-imidazole-4-carboxamide*, AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC-i tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O⁶ ja N⁷ positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on

vastavalt ligikaudu 2,4% ja 23%. *In vivo* on MTIC-i poolväärtusaeg $t_{1/2}$ sarnane TMZ-i omaga – 1,8 tundi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele imendub TMZ kiiresti – maksimaalne kontsentratsioon võib saabuda juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmine aeg 0,5–1,5 tundi). Pärast ^{14}C -märgistatud TMZ-i suukaudset manustamist oli ^{14}C keskmine eritumine väljaheitega 7 päeva jooksul 0,8%, mis annab tunnistust täielikust imendumisest.

Jaotumine

TMZ-i seondumine plasmavalkudega on vähene (10–20%), mistõttu eeldatavasti ei esine koostoimeid preparaatidega, mille seondumine plasmavalkudega on suur.

Inimestel läbi viidud positronemissioontomograafia uuringud ja prekliinilised andmed viitavad sellele, et TMZ läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ning on määratav liikvoris. Penetratsioon liikvorisse sedastati ühel patsiendil; TMZ-i ekspositsioon liikvoris oli *AUC-i* põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomkatsete andmetega.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 1,8 tundi. ^{14}C peamiseks eritusteks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5–10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidiasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg ei olene annusest.

Eripopulatsioonid

Populatsioonil põhineva TMZ-i farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ-i plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubakatarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientide plasma farmakokineetilised profiilid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga.

AUC-i väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanud patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/m² tsükli kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel viidi läbi ühe tsükli (5-päevane annustamine, 23 päeva ravivaba), 3 ja 6 tsükli toksilisuse uurimused. Esmasteks toksilisuse sihtorganiteks olid luuüdi, lümforetikulaarne süsteem, munandid, mao-sooletrakt; suuremate annuste korral (mis olid surmavad 60–100% uuritud rottidele ja koertele) täheldati reetina taandarengut. Enamik toksilistest toimetest oli pöörduva iseloomuga, välja arvatud isasloomade reproduktiivsüsteemis avaldunud kõrvaltoimed ja reetina taandareng. Sellele vaatamata ei peetud nimetatud leidu kliiniliselt oluliseks, sest reetina taandarengut põhjustavad annused olid surmavad ning samuti pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksilisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaalseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvaja esinemist

täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi alküüliva preparaadi kohta väga lühike.

Ames/salmonella ja inimese perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testid andsid positiivse mutageense tulemuse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

5 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Kollane raudoksiid (E172)

Sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

20 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Kollane raudoksiid (E172)

100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

140 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Titaandioksiid (E171)

Sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

180 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172)

250 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium-blistritesse, mis koosnevad OPast [orienteeritud polüamiid] / alumiiniumist / PVCst [polüvinüülkloriid] kilest ja äratõmmatavast kuumtihendatud lakiga alumiiniumfooliumist.

Pakendi suurus: blisterid on pakendatud 5 või 20 kõvakapslit sisaldavatesse karpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsleid ei tohi avada. Kapsli kahjustumise korral tuleb vältida pulbri kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui Temozolomide SUN puutub kokku naha või limaskestadega, tuleb kokkupuutekohta viivitamatult ja põhjalikult seebi ja veega pesta.

Patsientidel tuleb paluda hoida kapsleid lastele kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

5 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/013 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/014 (5 kapslit blisteris)

20 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/015 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/016 (5 kapslit blisteris)

100 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/017 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/018 (5 kapslit blisteris)

140 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/019 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/020 (5 kapslit blisteris)

180 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/021 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/022 (20 kapslit blisteris)

250 mg kõvakapslid

EU/1/11/697/021 (5 kapslit blisteris)

EU/1/11/697/022 (20 kapslit blisteris)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
HOLLAND

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/013 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/014 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/015 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/016 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid
Temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/017 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/018 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/019 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/020 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/021 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/022 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5x1 kõvakapslit
20x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, vaid neelake tervelt alla. Kapsli kahjustumise korral vältige sisu kokkupuudet naha, silmade ja ninaga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kõik kasutamata jäänud ravimid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/697/023 (5 kõvakapslit)
EU/1/11/697/024 (20 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Temozolomide SUN 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid
temosolomiid
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SUN Pharma logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

TÕMBA SIIT

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid
Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid
temosolomiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet,.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Temozolomide SUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Temozolomide SUN-i võtmist
3. Kuidas Temozolomide SUN-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Temozolomide SUN-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Temozolomide SUN ja milleks seda kasutatakse

Temozolomide SUN sisaldab toimeainet nimega temosolomiid. See on kasvajavastane aine.

Temozolomide SUN-i kasutatakse kindlat tüüpi ajukasvajaga patsientide raviks:

- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temozolomide SUN-i kasutatakse esmalt koos radioteraapiaga (ravi samaaegne faas) ja seejärel üksi (ravi monoteraapia faas).
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, näiteks nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom.. Temozolomide SUN-i kasutatakse juhul, kui pärast kasvaja standardravi tekib retsidiveerumine või progresseerumine.

2. Mida on vaja teada enne Temozolomide SUN i võtmist

Temozolomide-SUN i ei tohi võtta

- kui olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon dakarbasiini vastu (vähivastane ravim, mida nimetatakse ka DTIC). Allergilise reaktsiooni sümptomite hulka kuuluvad sügelus, hingeldus või lõõtsutamine ning näo, huulte, keele või kurgu turse.
- kui teatud vererakkude, näiteks leukotsüütide või trombotsüütide arv on oluliselt vähenenud (müelosupressioon). Need vererakud on olulised nakkuste vastu võitlemisel ja vere hüübimisel. Teie arst kontrollib enne ravi alustamist teie verd veendumaks, et nende vererakkude arv on piisav.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Temozolomide SUN i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise põletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PJP). Kui teil on esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom, võite saada ravi Temozolomide SUN-iga 42 päeva jooksul samaaegselt radioteraapiaga. Sellisel juhul määrab teie arst teile ravimi seda tüüpi pneumoonia (PJP) vältimiseks.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon, sest Temozolomide SUN võib muuta B-hepatiidi uuesti aktiivseks, mis võib mõnedel juhtudel lõppeda surmaga. Enne ravi alustamist kontrollivad arstid oma patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil on enne ravi alustamist madal erütrotsüütide (aneemia), leukotsüütide või trombotsüütide arv või vere hüübimise häired või kui need tekivad ravi ajal. Teie verd kontrollitakse ravi ajal sageli, et jälgida Temozolomide SUN-i kõrvalmõjusid vererakkudele. Teie arst võib otsustada annust vähendada või ravi katkestada, lõpetada või muuta. Võite vajada ka muud ravi. Mõnedel juhtudel võib olla vajalik Temozolomide SUN-iga ravi lõpetada.
- kuna teil võib olla väike risk teiste vererakkude muutuste tekkeks, sealhulgas leukeemia.
- kui teil tekib iiveldus (haige enesetunne) ja/või oksendamine, mis on Temozolomide SUN-i väga sagedased kõrvaltoimed (vt jaotist 4, „Võimalikud kõrvaltoimed”), võib arst teile määrata oksendamistvastase ravimi (antiemeetikumi).
Kui oksendate enne ravi või ravi ajal sageli, küsige arstilt, millal oleks parim aeg Temozolomide SUN-i manustamiseks kuni oksendamise kontrolli alla saamiseni. Kui oksendate pärast annuse võtmist, ärge võtke samal päeval uut annust.
- kui teil tekib palavik või infektsiooni sümptomid, pöörduge viivitamatult arsti poole.
- kui olete vanem kui 70 aastat, võib teil olla suurenenud infektsioonide, verevalumite ja verejooksude tekke risk.
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid, võib olla vajalik Temozolomide SUN-i annuse reguleerimine.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele, sest seda ei ole uuritud. Temozolomide SUN'i võtnud üle 3 aasta vanuste patsientide kohta on andmeid piiratud.

Muud ravimid ja Temozolomide SUN

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Sest raseduse ajal ei tohi teid Temozolomide SUN'iga ravida, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Temozolomide SUN-iga ravi ajal ning vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu peavad rasestumisvõimelised naispatsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid.

Temozolomide SUN-iga ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Meeste viljakus

Temozolomide SUN võib põhjustada pöördumatut viljatust. Meessoost patsiendid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ja mitte eostama lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Soovitav on enne ravi nõu küsida sperma konserveerimise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Temozolomide SUN võib muuta teid väsinuks või uniseks. Sellisel juhul ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest või jalgratta sõidust kuni olete näinud, kuidas see ravim teid mõjutab (vt lõik 4).

Temozolomide SUN sisaldab laktoosi

Temozolomide SUN sisaldab laktoosi (teatud suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Temozolomide SUN i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annuse suurus ja ravi kestus

Teie arst määrab Temozolomide SUN-i võetava annuse. See põhineb teie mõõtmel (pikkus ja kaal) ja sellel, kas teil on retsidiivne kasvaja ja kas olete minevikus saanud kemoterapiat. Teile võidakse enne ja/või pärast Temozolomide SUN-i võtmist anda muid iivelduse ja oksendamise vastaseid ravimeid (antiemeetikume).

Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendid

Kui olete esmase diagnoosiga patsient, toimub ravi kahefaasiliselt:

- esmalt ravi koos radioterapiaga (samaegne faas)
- seejärel ravi ainult Temozolomide SUN-iga (monoterapia faas).

Samaaegse faasi ajal määrab teie arst Temozolomide SUN-i algannuseks 75 mg/m² (tavapärane annus). Võtate seda annust igapäevaselt 42 kuni 49 päeva jooksul samaaegselt radioterapiaga. Temozolomide SUN-i manustamine võidakse edasi lükata või peatada, sõltuvalt vererakkude arvust ja sellest, kui hästi talute ravimit samaaegse faasi ajal.

Radioterapia lõppedes ei saa te nelja nädala jooksul ravi. See laseb kehal taastuda.

Seejärel alustate monoterapia faasi.

Monoterapia faasi ajal võivad Temozolomide SUN-i annus ja manustamise viis erineda. Teie arst määrab täpse annuse. Olla võib kuni kuus raviperioodi (tsükli). Iga tsükkel kestab 28 päeva. Esialgne annus on 150 mg/m². Võtate Temozolomide SUN-i uut annust iga tsükli puhul korra päevas esimese viie päeva jooksul („annustamispäevad”). Seejärel ei võta te Temozolomide SUN-i 23 päeva järjest. Nii saadakse 28-päevane ravitsükkel.

Pärast 28. päeva algab järgmine tsükkel. Võtate taaskord Temozolomide SUN-i korra päevas viie päeva jooksul ja seejärel lõpetate võtmise 23 päevaks. Temozolomide SUN-i annust võidakse reguleerida, manustamist edasi lükata või peatada, sõltuvalt vererakkude arvust ja sellest, kui hästi ravimit iga ravitsükli ajal talute.

Retsidiveerunud või progresseerunud kasvajatega (pahaloomuline glioom nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom) patsiendid, kes manustavad vaid Temozolomide SUN-i

Ravitsükkel Temozolomide SUN-iga kestab 28 päeva.

Võtate Temozolomide SUN-i esimese viie päeva jooksul vaid korra päevas. Igapäevane annus sõltub sellest, kas olete varem saanud kemoterapiat.

Kui te ei ole varem kemoterapiat saanud, on Temozolomide SUN-i esialgne annus esimese viie päeva jooksul 200 mg/m² korra päevas. Kui teid on varem kemoterapiaga ravitud, on Temozolomide SUN-i esialgne annus esimese viie päeva jooksul 150 mg/m² korra päevas. Seejärel ei võta te Temozolomide SUN-i 23 päeva järjest. Nii saadakse 28-päevane ravitsükkel.

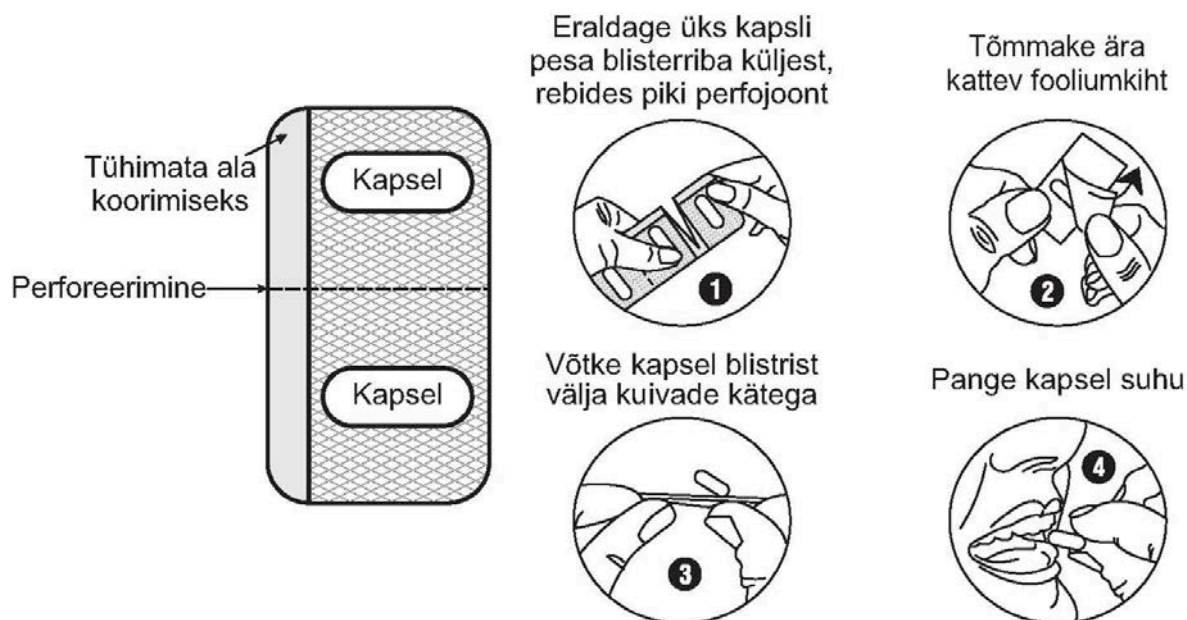
Pärast 28. päeva algab järgmine tsükkel. Võtate taaskord Temozolomide SUN-i korra päevas viie päeva jooksul ja seejärel lõpetate võtmise 23 päevaks.

Enne iga uue ravitsükli algust analüüsitakse teie verd kontrollimaks, kas on vaja Temozolomide SUN-i annust reguleerida. Sõltuvalt vereanalüüsi tulemustest võib arst järgmise tsükli annust reguleerida.

Kuidas Temozolomide SUN-i võtta

Võtke Temozolomide SUN-i määratud annust korra päevas, eelistatavalt iga päev samal ajal.

Kapslid tuleb sisse võtta tühja kõhuga; näiteks vähemalt üks tund enne hommikusööki. Neelake kapsel (kapslid) tervelt alla koos klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida. Kui kapsel on kahjustatud, vältige pulbri kokkupuudet oma naha, silmade või ninaga. Kui teil kogemata satub natuke pulbrit silmadesse või ninna, siis uhage vastavat kohta veega.



Sõltuvalt määratud annusest võib olla vajalik korraga rohkem kui ühe kapsli võtmine. Täpse koguanuse võtmiseks võib olla vajalik erineva tugevusega kapslite manustamine. Kapslil olev märgis on iga tugevuse puhul erinev (vt allolevat tabelit).

Tugevus	Märgis
Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid	890 & 5 mg
Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid	891 & 20 mg
Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid	892 & 100 mg
Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid	929 & 140 mg
Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid	930 & 180 mg
Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid	893 & 250 mg

Peate täielikult mõistma ja meeles pidama järgmist:

- kapslite arv, mida igal annustamispäeval võtta. Paluge arstil või apteekril see arv teie jaoks üles kirjutada (kaasa arvatud kapslil olev märgis).
- millised on annustamispäevad.

Vaadake annus koos arstiga üle enne iga uue tsükli algust, kuna see võib eelmise tsükli omast erineda.

Võtke Temozolomide SUN-i alati täpselt arsti juhiste vastavalt. Kahtluse korral on äärmiselt oluline arstilt või apteekrilt üle küsida. Viga ravimi võtmisel võib viia raskete tervisekahjustusteni.

Kui te võtate Temozolomide SUN-i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate kogemata ettenähtust rohkem Temozolomide SUN-i kapsleid, pöörduge viivitamatult arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui unustate Temozolomide SUN-i võtta

Võtke vahelejäädud annus samal päeval niipea kui võimalik. Kui möödunud on terve ööpäev, pöörduge arsti poole. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, välja arvatud arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- raske allergiline (ülitundlikkuse) reaktsioon (lööve, hingeldus või muud hingamisraskused);
- kontrollimatu veritsemine;
- haigushoog (krambid);
- palavik;
- külmavärinad;
- tugev peavalu, mis ei vaibu.

Ravi Temozolomide SUN-iga võib põhjustada teatud vererakkude hulga vähenemise. See võib suurendada verevalumite ning verejooksude tekke riski, põhjustada aneemiat (erütrotsüütide vähesust), palavikku ja vähendada resistentsust infektsioonide vastu. Erütrotsüütide arvu langus on enamasti lühiajaline. Mõnel juhul võib see püsida ja viia äärmiselt raske aneemia vormini (aplastiline aneemia). Teie arst jälgib teie verd regulaarselt muudatuste suhtes ja otsustab spetsiaalse ravi vajalikkuse üle. Mõnel juhul vähendatakse Temozolomide SUN-i annust või lõpetatakse ravi.

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) on:

- söögiisu kaotus, kõneraskused, peavalu;
- oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- lööve, juuste väljalangemine;
- väsimus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:

- infektsioonid, suu infektsioonid, haavainfektsioonid;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kehvalt magada;
- koordineerimise- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, kuivad või valulikud silmad;
- kurtus, helin kõrvus, kõrvavalu;
- verehüübe kopsus või säärtes, kõrge vererõhk;
- kopsupõletik, hingeldus, bronhiit, köha, ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõhuvalu, maoärritus/kõrvetised, neelamisraskus;
- kuiv nahk, sügelus;
- lihaskahjustus, lihasnõrkus, lihasvalud;
- valulikud liigesed, seljavalu;
- sage urineerimine, uriinipidamatus;
- palavik, gripilaadsed sümptomid, valu, halb enesetunne, külmetushaigus või gripp;
- vedelikupeetus, paistes jalad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;

- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- kiirituskahjustus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:

- peaju infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- uus või taasaktiveerunud tsütomegaloviirusinfektsioon;
- taasaktiveerunud B-hepatiidi viirusinfektsioon;
- teised vähkkasvajad, sh leukeemia;
- vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia, aneemia, leukopeenia);
- nahaalused punased täpid;
- magediabeet (sümptomiteks on rohke urineerimine ja janutunne), vere vähenenud kaaliumisisaldus;
- meeleolu kõikumised, hallutsinatsioonid;
- osaline paralüüs (halvatus), lõhnatundmise muutused;
- kuulmiskahjustus, keskkõrva infektsioon;
- palpitatsioonid (oma südamelöökide tunnetamine), kuumahood;
- kõhu paistetuse, roojapidamatus, hemorroidid, suu kuivus;
- hepatiit (maksapõletik) ja maksakahjustus (sh surmaga lõppev maksapuudulikkus), kolestaas, bilirubiinisisalduse suurenemine;
- villid kehal või suus, naha irdumine, nahalööve, valulik nahapunetus, tugev lööve koos nahatursega (sh peopesadel ja jalataldadel);
- suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes, urtikaaria (nõgestõbi), suurenenud higistamine, nahavärvi muutus;
- urineerimisraskus;
- veritsus tupest, tupeärritus, menstruatsiooni puudumine või vererohked menstruatsioonid, valu rinnanäärmes, suguvõimetus (impotentsus);
- külmavärinad, näo paistetuse, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Temozolomide SUN-i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lapsele surmav.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Kapslite välimuse muutumisel pöörduge oma apteekri poole.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Temozolomide SUN sisaldab

- Toimeaine on temosolomiid.
Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.
Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.
Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.
Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.
Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid: Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

- Abiained on:

kapsli sisu: laktoos, naatriumtärklisglükolaat, tartaarhape, steearhape(vt lõik 2 "Temozolomide SUN sisaldab laktoosi"),

kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaaurüülsulfaat
trükkimistint:

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, kollane raudoksiid (E172), sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, kollane raudoksiid (E172).

Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171).

Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, titaandioksiid (E171), sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, punane raudoksiid (E172).

Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid: šellak, propüleenglükool, must raudoksiid (E172).

Kuidas Temozolomide SUN välja näeb ja pakendi sisu

5 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 5 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on roheline tindiga trükitud. Otsale on trükitud „890”. Kerele on trükitud „5 mg” ja kaks triipu.

20 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 20 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on kollase tindiga trükitud. Otsale on trükitud „891”. Kerele on trükitud „20 mg” ja kaks triipu.

100 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 100 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on roosa tindiga trükitud. Otsale on trükitud „892”. Kerele on trükitud „100 mg” ja kaks triipu.

140 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 140 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on sinise tindiga trükitud. Otsale on trükitud „929”. Kerele on trükitud „140 mg” ja kaks triipu.

180 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 180 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on punase tindiga trükitud. Otsale on trükitud „930”. Kerele on trükitud „180 mg” ja kaks triipu.

250 mg kõvakapslid

Temozolomide SUN 250 mg kõvad želatiinkapslid valge läbipaistmatu otsa ja kerega, millele on musta tindiga trükitud. Otsale on trükitud „893”. Kerele on trükitud „250 mg” ja kaks triipu.

Kõvakapslid on blisterpakendites, mis sisaldavad 5 kapslit. 20 kapsliga pakkides on karbis 4 blisterit, igas 5 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France

11-15, Quai de Dion Bouton

92800 Puteaux

France

Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl

Viale Giulio Richard, 1

20143 Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabe allikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.