

## **I LISA**

### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 87 mg laktoosi.

Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 72 mg laktoosi ja toiduvärvi päikseloojangukollane FCF (E110).

Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 84 mg laktoosi.

Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 117 mg laktoosi.

Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg laktoosi.

Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid  
Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga kõvakapsel sisaldab 209 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

#### Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel roheline tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel roheline tindiga märgistus „T 5 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 16 mm pikkune.

#### Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel oranži tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel oranži tindiga märgistus „T 20 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 18 mm pikkune.

#### Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel roosa tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel roosa tindiga märgistus „T 100 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 19,5 mm pikkune.

#### Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel sinise tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel sinise tindiga märgistus „T 140 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

#### Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel punase tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel punase tindiga märgistus „T 180 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

#### Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid

Kõvakapslitel on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel musta tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel musta tindiga märgistus „T 250 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Temozolomide Teva on näidustatud:

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Temozolomide Teva't tohib ordneerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

#### Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide Teva't manustatakse kombineeritult fokaalse radioteraapiaga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoteraapia tsüklit (monoteraapia faas).

#### *Samaaegne faas*

TMZ-d manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse radioteraapiaga (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 kriteeriumitest. TMZ manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49 päevase perioodi jooksul), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- neutrofiilide koguarv (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$
- üldise toksilisuse kriteeriumi (CTC) mitte-hematoloogiline toksilisus  $\leq$  aste 1 (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

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

<i>Tabel 1. TMZ annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse radioteraapia ja TMZ korral</i>		
<b>Toksilisus</b>	<b>TMZ katkestamine<sup>a</sup></b>	<b>TMZ lõpetamine</b>
Neutrofiilide koguarv	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	$\geq 10$ ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC mitte-hematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC aste 2	CTC aste 3 või 4

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

#### *Monoteraapia faas*

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

Ravi 22. päeval (so 21 päeva pärast TMZ esimest annust) tuleb määrata täisvere analüüs. Annust vähendatakse või manustamine katkestatakse vastavalt juhistele Tabelis 3.

<i>Tabel 2. TMZ annuse tasemed monoteraapias</i>		
<b>Annuse tase</b>	<b>TMZ annus (mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas)</b>	<b>Märkused</b>
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annused 2...6 tsükli ajal, juhul kui toksilisus puudub

<i>Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või ravi lõpetamine monoteraapia ajal</i>		
<b>Toksilisus</b>	<b>Vähendada TMZ 1 annuse taseme võrra<sup>a</sup></b>	<b>Lõpetada TMZ</b>
Neutrofiilide koguarv	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vt kommentaari b

Trombotsüütide arv	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Vt kommentaari b
CTC mitte-hematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC aste 3	CTC aste 4 <sup>b</sup>

a: TMZ annuse tasemed on kirjas Tabel 2.

b: TMZ tuleb lõpetada, kui:

- annuse tasemel -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) ikkagi ilmneb lubamatu toksilisus
- mitte-hematoloogilise toksilisuse (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) aste 3 taastub pärast annuse vähendamist

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

Ravitsükli kestuseks on 28 päeva. Varasemalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustatakse TMZ suukaudselt annusena 200 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas esimese 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane ravipaus (kokku 28 päeva). Varasemalt keemiaravi saanud patsientidel on algannuseks 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas, mida suurendatakse teises tsüklis annuseni 200 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul eeldusel, et puudub hematoloogiline toksilisus (vt lõik 4.4).

### Eripopulatsioonid

#### *Lapsed*

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ-d ainult taastuva või progresseeruva pahaloomulise 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 farmakokineetika võrreldav normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksafunktsiooni raske kahjustusega (Child-Pugh' klass C) või neerukahjustusega patsientidele TMZ manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et raske maksakahjustuse või igasuguse raskusastmega neerukahjustusega patsientidel osutuks vajalikuks annuste vähendamine. Sellele vaatamata tuleb TMZ manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

#### *Eakad patsiendid*

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

### Manustamisviis

Temozolomide Teva 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 kopsupõletik

Patsiendid, kes said pikemaajalises 42-päevases pilootuuringus TMZ-d kombineeritult radioteraapiaga, olid eriti dispooneeritud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) tekkeriskile. Seetõttu on PCP vastane profülaktika nõutav kõikidel patsientidel, kes saavad 42-päevase (vajadusel maksimaalselt 49-päevase) raviskeemi järgi samaaegselt TMZ-d ja RT-d, seda hoolimata lümfotsüütide arvust. Kui tekib lümfopeenia, tuleb profülaktilist ravi jätkata kuni lümfopeenia paranemiseni  $\leq$  aste 1.

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

##### HBV

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 ilmnedu mitu nädalat pärast viimast ravi TMZ-iga.

##### Maliigsused

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

##### Antiemeetiline ravi

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

### Esimest korda diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid

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

### Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid

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

### Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, sh pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sh karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine. Enne annustamist peavad olema täidetud järgmised nõuded laboratoorsete näitajate osas: neutrofiilide koguarv  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüüdid  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Täisvere analüüs tuleb teha 22. päeval (21 päeva pärast esimest annust) või 48 tunni jooksul sellest päevast alates, samuti on vajalik iganädalane täisvere kontroll, kuni neutrofiilide koguarv  $> 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv  $> 100 \times 10^9/l$ . Kui neutrofiilide koguarv langeb mis tahes tsükli kestel väärtuseni  $< 1,0 \times 10^9/l$ , või trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ , tuleb järgmises tsükli annust ühe astme võrra vähendada (vt lõik 4.2). Annuse tasemeteks on 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> ja 200 mg/m<sup>2</sup>. Väikseim soovitatav annus on 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Lapsed

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

### Eakad patsiendid (> 70 aasta vanused)

Eakatel patsientidel esineb nooremate patsientidega võrreldes suurem risk neutroopenia ja trombotsütoopenia tekkeks. Seetõttu tuleb TMZ-d 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-ga ravitaval meestel tuleb soovitada mitte eostada lapsi vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravimi viimase annuse saamist ning otstarbekas on raviga seotult kaaluda sperma krüokonserveerimise võimalust (vt lõik 4.6).

### Abiaine(d)

#### *Laktoos*

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

#### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

*Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid*  
*Päikselojangukollane FCF (E110)*

Abiainena on kapslite kestadesse lisatud toiduvärvi päikselojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

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

Kuna  $C_{max}$  muutuse kliinilist olulisust ei saa välistada, tuleb Temozolomide Teva't manustada ilma toiduta.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud TMZ kliirensile koosmanustamisel mõju deksametasoon, prokloorperasiin, fenütoiin, karbamasepiin, ondansetron, H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorid ja fenobarbitaal. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

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

TMZ kasutamine kombinatsioonis teiste müelosupressiivsete ravimitega võib suurendada müelosupressiooni tõenäosust.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Puuduvad andmed rasedate naiste kohta. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-d annuses 150 mg/m<sup>2</sup>, täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide Teva ei tohi rasedatele naistele manustada. Rasedusaegse kasutamise vajadusel tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

##### Imetamine

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

##### Fertiilses eas naised

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

##### 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

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### Kliiniliste uuringute kogemus

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

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

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliinilistes uuringutes esinenud ja TMZ turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Need kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse grupid on defineeritud 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 grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel</i>	
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Sage:	Infektsioonid, vöötohatis, farüngiit <sup>a</sup> , suu kandidiaas
Aeg-ajalt:	Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis <sup>†</sup> , herpeetiline meningoentsefaliit <sup>†</sup> , tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus <sup>†</sup> , herpes simplex, infektsiooni reaktivatsioon, haavainfektsioon, gastroenteriit <sup>b</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja</b>	
Aeg-ajalt:	Müelodüsplastiline sündroom (MDS), sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, sh müeloidne leukeemia
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Sage:	Febriline neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia, aneemia
Aeg-ajalt:	Prolongeeritud pantsütopeenia, aplastiline aneemia <sup>†</sup> , pantsütopeenia, petehhiad
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Sage:	Allergiline reaktsioon
Aeg-ajalt:	Anafülaksia
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Sage:	Cushingi laadne sündroom <sup>c</sup>
Aeg-ajalt:	Magediabeet
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt:	Hüpokaleemia, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage:	Agiteeritus, amneesia, depressioon, ärevus, segasus, unetus

Aeg-ajalt:	Käitumishäire, emotsionaalne labiilsus, hallutsinatsioonid, apaatia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage:	Krambihood, hemiparees, afaasia/düsfaasia, peavalu
Sage:	Ataksia, tasakaaluhäire, kognitiivne häire, keskendumishäired, teadvustaseme langus, pearinglus, hüpoesteesia, mäluhäired, neuroloogiline häire, neuropaatia <sup>d</sup> , paresteesia, somnolentsus, kõnehäire, maitsetundlikkuse muutus, treemor
Aeg-ajalt:	Epileptiline staatus, hemipleegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage:	Hemianoopia, hägune nägemine, nägemishäire <sup>e</sup> , nägemisvälja defekt, diploopia, silmavalu
Aeg-ajalt:	Nägemisteravuse vähenemine, kuivsilmsus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Sage:	Kurtus <sup>f</sup> , vertiigo, tinnitus, kõrvavalu <sup>g</sup>
Aeg-ajalt:	Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage:	Hemorraagia, kopsuembolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage:	Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, kõha, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Hingamispuudulikkus <sup>†</sup> , interstitsiaalne pneumoniit / pneumoniit, kopsufibroos, nina limaskestastursete
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine
Sage:	Stomatiit, kõhuvalu <sup>h</sup> , düspepsia, düsfaagia
Aeg-ajalt:	Kõhupuhitus, roojapidamatus, seedetrakti häire, hemorroidid, suu kuivus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Maksapuudulikkus <sup>†</sup> , maksakahjustus, hepatiit, kolestaas, hüperbilirubineemia
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage:	Lööve, alopeetsia
Sage:	Erüteem, kuiv nahk, kihelus
Aeg-ajalt:	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödeem, multiformne erüteem, erüthrodermia, naha eksfoliatsioon, valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, eksanteem, dermatiit, suurenenud higistamine, pigmentatsioonihäire
Teadmata:	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Müopaatia, lihaskõrval, artralgiat, seljavalu, lihas-skeleti valu, müalgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage:	Sage urineerimine, uriinipidamatus
Aeg-ajalt:	Düsuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt:	Vaginaalne hemorraagia, menorraagia, amenorröa, vaginiit, rinnanäärme valu, impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage:	Väsimus
Sage:	Palavik, gripilaadsed sümptomid, asteenia, halb enesetunne, valu, turse, perifeersed tursed <sup>i</sup>
Aeg-ajalt:	Seisundi ägenemine, külmavärinad, näo turse, keele värvuse muutus, janu, hammaste kahjustus
<b>Uuringud</b>	

Sage:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine <sup>j</sup> , kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt:	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Sage:	Kiirituskahjustus <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Hõlmab: farüingiit, nasofarüingeaalne farüingiit, streptokokk-farüingiit

<sup>b</sup> Hõlmab: gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit

<sup>c</sup> Hõlmab: Cushingi-laadne sündroom, Cushingi sündroom

<sup>d</sup> Hõlmab: neuropaatia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia

<sup>e</sup> Hõlmab: nägemise halvenemine, silma kahjustus

<sup>f</sup> Hõlmab: kurtus, bilateraalne kurtus, neurosensoorne kurtus, unilateraalne kurtus

<sup>g</sup> Hõlmab: kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas

<sup>h</sup> Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus

<sup>i</sup> Hõlmab: perifeersed tursed, perifeerne paistetus

<sup>j</sup> Hõlmab: maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

<sup>k</sup> Hõlmab: kiirituskahjustus, naha kiirituskahjustus

<sup>†</sup> Hõlmab: surmaga lõppenud juhud

### Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

#### *Laboratoorsed tulemused*

Täheldati müelosupressiooni (neutropeenia ja trombotsütopeenia) esinemist, mis on tsütotoksiliste ainete, sh TMZ, annustamist piirav toksilisus. Kui ristvalt kombineeriti samaaegse ravi ja monoterapia laboratoorseid tulemusi ja kõrvalnähte, täheldati 3. või 4. astme neutrofiilide häireid, k.a. neutropeenia juhud, 8% patsientidest. 3. või 4. astme trombotsüütide häireid, k.a. trombotsütopeenia juhud, täheldati 14% TMZ-d 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, st 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 ravitsükliis täheldati naistel 4. astme neutropeenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) ning trombotsütopeenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsientide hulgas esines esimeses ravitsükliis 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 ravitsükliis 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) lapspatientidel 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 patientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/m<sup>2</sup> (tsükli koguanus 5 päeva jooksul). Annusest sõltuv toksilisus oli hematoloogiline ja jälgitav kõigi annuste puhul, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguanus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sh luuüdi supressioon kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli tõsine 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 monometüültriasenoimidaskarboksamiidiks (MTIC). Arvatakse, et MTICi tsütotoksiline toime seisneb peamiselt guaniini alküülimises O<sup>6</sup>-positsioonis ning lisaks ka N<sup>7</sup>-positsioonis. Tekkivad tsütotoksilised kahjustused on tõenäoliselt tingitud metüüljäägi vigasest reparatsioonist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

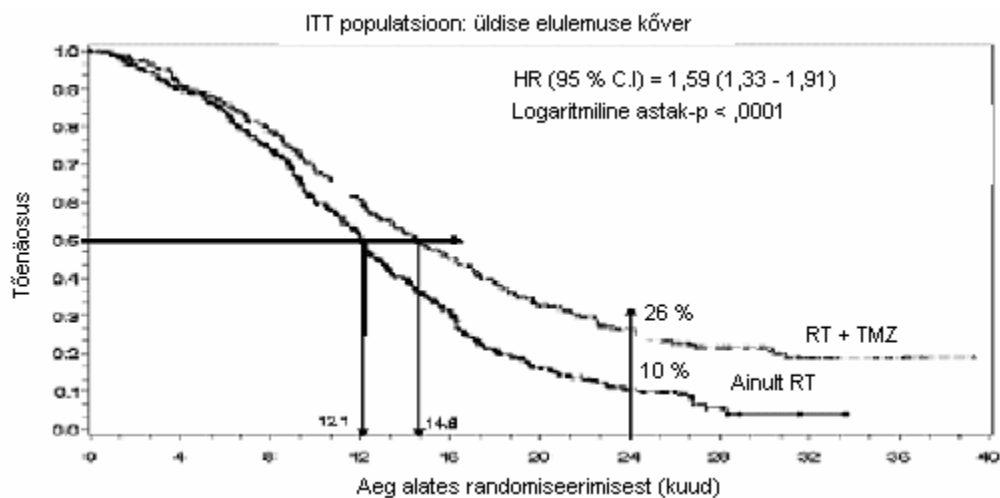
##### Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saamaks kas TMZ + radioterapiat (n = 287) või ainult radioterapiat (n = 286). Patientid, kes said TMZ + radioterapiat (radioterapia grupp) said samal ajal TMZ-d (75 mg/m<sup>2</sup>) üks kord päevas, alustades radioterapia esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast radioterapia lõppu monoterapia TMZ-ga (150...200 mg/m<sup>2</sup>) iga 28-päevase tsükli 1...5-ndal päeval kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollgrupi patientid said ainult radioterapiat. *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) profülaktika oli vajalik nii radioterapia kui TMZ kombineeritud ravi ajal.

TMZ-d manustati elupäästva ravimina järelfaasis 282-st patientist 161-le (57%) patientile, kes kuulusid ainult radioterapia gruppi ning 277-st patientist 62-le (22%) patientile, kes kuulusid TMZ + radioterapia gruppi.

Koguelumuse riskisuhe (HR) oli 1,59 (95% CI HR = 1,33...1,91 jaoks) logaritmilise astmega p < 0,0001 TMZ grupi kasuks. Elulemuse eeldatav tõenäosus 2 aastat või enam (26% vs 10%) on

kõrgem radioteraapia + TMZ grupis. Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsientide radioteraapiale TMZ samaaegne lisamine ning sellele järgnenud TMZ monoteraapia näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse (overall survival [OS]) paranemist võrreldes ainult radioteraapiat saanutega (Joonis 1).



Joonis 1 Kaplan-Meier'i üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslik populatsioon)

Kliinilise uuringu tulemused olid erinevad nõrga jõudlusastmega patsientide alamgrupis (WHO PS = 2, n = 70), milles üldine elulemus ja aeg haiguse progressioonini olid sarnased mõlemas uuringugrupis. Siiski, ühtki nimetatud patsientide alamgrupile mittevastuvõetavat riski ei ilmnenud.

#### Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Kirurgilise ravi või radioteraapia järgselt progresseerunud või retsiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status* – Karnofsky jõudlusaste [KPS]  $\geq$  70) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel suukaudse TMZ-ga 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 MRT-uuringu tulemuse või neuroloogilise seisundi halvenemise põhjal. Mittevõrdlevas uuringus oli progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes 19%, keskmine progressioonivaba elulemus oli 2,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 5,4 kuud. Ravile allumise koguprotsent (objective response rate [ORR]) oli MRT-uuringute põhjal 8%.

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

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

#### Taastuv anaplastiline astrotsütoom

Multitsentrilises, prospektiivses II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsiveerumisel, oli 6 kuu

progressioonivaba elulemus (PFS) 46%. Keskmine progressioonivaba elulemus (PFS) oli 5,4 kuud. Keskmine üldine elulemus oli 14,6 kuud. Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil (ITT n = 162) oli ravivastus tsentraalse retsensendi hinnangul 35% (13 täieliku ja 43 osalise vastusega). 43 patsiendil täheldati haiguse stabiliseerumist. 6-kuuline tüsistustevaba elulemus oli ravikavatsuslikus populatsioonis 44% ja keskmine tüsistustevaba elulemus 4,6 kuud, mis sarnanes progressioonivaba elulemust kirjeldavate tulemustega. Nõuetele vastavas histoloogilise uuringu populatsioonis olid tulemused efektiivsuse osas sarnased. Radioloogiliselt objektiivse vastuse saamine või progressioonivaba staatuse säilitamine oli tugevalt seotud elukvaliteedi säilitamise või paranemisega.

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

TMZ hüdrolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidina (AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O<sup>6</sup> ja N<sup>7</sup> asendis. Mis puutub TMZ AUCsse, siis MTIC ja AIC toime on vastavalt ~ 2,4% ja 23%. In vivo on MTIC poolväärtusaeg t<sub>1/2</sub> sarnane TMZ omaga – 1,8 tundi.

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

Inimestel läbi viidud PET-uuringud ja prekliinilised andmed viitavad sellele, et TMZ läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ning on määratav tserebrospinaalvedelikus. Penetratsioon tserebrospinaalvedelikku sedastati ühel patsiendil; TMZ ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus oli AUC põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomuuuringute andmetega.

### Eritumine

Plasma poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>) on ligikaudu 1,8 tundi. <sup>14</sup>C peamiseks eritusteeks on neerud. Pärast suukaudset manustamist esineb 24 tunni jooksul 5%...10% annusest uriinis muutumatuna, ülejäänu eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidiasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

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

### Eripopulatsioonid

Populatsioonil põhineva TMZ farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubakatarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid

kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientide plasma farmakokineetilised profiilid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga.

AUC väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanud patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv preparaati. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksilisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sh rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koerte puhul läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Rotid paistavad TMZ onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvajate esinemist täheldati 3 kuu jooksul alates annustamise algusest. See latentsiperiood on isegi 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

#### Kapsli sisu

laktoos

A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat

koloidne veevaba ränidioksiid

viinhape

steariinhape

#### Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E171)

#### Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid

#### Trükitint

shellak

propüleenglükool

titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)

indigokarmiin Aluminium Lake (E132)

Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid

Trükitint

šellak  
propüleenglükool  
titaandioksiid (E171)  
päikeseloojangukollane FCF Aluminium Lake (E110)

Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid

Trükitint

šellak  
propüleenglükool  
punane raudoksiid (E172)  
kollane raudoksiid (E172)  
titaandioksiid (E171)

Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid

Trükitint

šellak  
propüleenglükool  
indigokarmiin Aluminium Lake (E132)

Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid

Trükitint

šellak  
propüleenglükool  
punane raudoksiid (E172)

Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid

Trükitint

šellak  
must raudoksiid (E172)  
propüleenglükool  
ammooniumhüdrosiid (E527)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpudelis.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Oranžkollased klaaspudelid valge lastekindla polüpropüleenkorgiga, mis on varustatud polüetüleenist sisetihendiga, sisaldavad 5 või 20 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kapsleid mitte avada. Kapsli kahjustumisel vältida selles sisalduva pulbri sattumist nahale või limaskestale. Temozolomide Teva kokkupuutumisel naha või limaskestaga pesta vastavat piirkonda kohe ning põhjalikult seebi ja veega.

Patsientidel tuleb soovitada hoida kapsleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lastele surmav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/001-012

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. jaanuar 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. august 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Ner PharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Itaalia

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier,  
89100 Sens  
Prantsusmaa

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Poola

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. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

**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**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid  
temosolomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.  
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/001 5 kapslit  
EU/1/09/606/002 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja toiduvärvi päikseloojangukollane FCF (E110). Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.  
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/003 5 kapslit  
EU/1/09/606/004 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid  
temosolomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/005 5 kapslit  
EU/1/09/606/006 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid  
temosolomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/007 5 kapslit  
EU/1/09/606/008 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 140 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid  
temosolomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis.



Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/009 5 kapslit  
EU/1/09/606/010 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 180 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid  
temosolomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

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

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid. Neelake tervena. Kapsli purunemisel vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/606/011 5 kapslit  
EU/1/09/606/012 20 kapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Temozolomide Teva 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**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

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

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

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

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

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

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**



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

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

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

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Teva 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, apteekrivõi 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 Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Temozolomide Teva võtmist
3. Kuidas Temozolomide Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Temozolomide Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Temozolomide Teva ja milleks seda kasutatakse**

Temozolomide Teva sisaldab toimeainet nimega temosolomiid. See on kasvavastane aine.

Temozolomide Teva't kasutatakse teatud ajukasvajate raviks:

- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temozolomide Teva't kasutatakse esmalt kombinatsioonis kiiritusraviga (samaaegse ravi faas) ning sellele järgnevas monoteeraapiaks (ravi monoteeraapia faas).
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, nt nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom. Temozolomide Teva't kasutatakse nende kasvajate korral, kui need uuesti tekivad või standardravi järel progresseeruvad.

### **2. Mida on vaja teada enne Temozolomide Teva võtmist**

#### **Temozolomide Teva't ei tohi võtta**

- kui olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on olnud allergiline reaktsioon dakarbasiini (vähivastane ravim, mida mõnikord kutsutakse DTIC-ks) suhtes. Allergilise reaktsiooni nähtude hulka kuuluvad kihelustunne, hingeldus või vilistav hingamine, näo, huulte, keele või kõri turse.
- kui teatud tüüpi vererakkude hulk on oluliselt vähenenud (müelosupressioon), nagu valgete vererakkude ja vereliistakute hulk. Need vererakud on olulised infektsioonidega võitlemises ja korrektses vere hüübimises. Teie arst analüüsib enne ravi alustamist teie verd, et teha kindlaks, kas teil on vajalikul hulgal nimetatud vererakke.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Temozolomide Teva võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise põletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PCP). Kui teil on esimest korda diagnoositud multiformne glioblastoom, võite te saada Temozolomide Teva't 42-päevase raviskeemi alusel kombineeritult kiiritusraviga. Sellisel juhul kirjutab teie arst lisaks välja ka ravimi, mis aitab ära hoida seda tüüpi kopsupõletiku (PCP) teket.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon, sest Temozolomide Teva 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 väike punaste vererakkude (aneemia), valgeliblede ja vereliistakute arv või teil on probleeme verehüübimisega enne ravi algust või kui need tekivad ravi kestel. Teie raviarst võib otsustada ravimi annust vähendada, ravi katkestada, peatada või muuta. Vajalikuks võib osutuda ka mõni muu ravi. Mõningatel juhtudel võib osutuda vajalikuks Temozolomide Teva ravi lõpetamine.
- teie seisundi jälgimiseks uuritakse ravi ajal sageli teie verd, et näha Temozolomide Teva toimet teie vererakkudele.
- kuna teil võib olla väike risk teiste vererakkude muutuste tekkeks, sealhulgas leukeemia.
- kui teil esineb iiveldust (seedekulgla seotud halb enesetunne) ja/või oksendamist, mis on Temozolomide Teva väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (vt lõik 4), võib teie arst teile välja kirjutada ravimi, mis aitab oksendamist vältida (antiemeetiline ravim).
- Kui te oksendate sageli enne ravi või selle kestel, konsulteerige raviarstiga oksendamise kontrolli alla saamise ning Temozolomide Teva võtmiseks parima aja leidmise osas. Kui te pärast annuse sissevõtmist oksendate, ärge võtke teist annust samal päeval.
- kui teil tekib palavik või muud infektsioonisümpptomid, võtke otsekohe arstiga ühendust.
- kui olete üle 70-aastane, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid, verevalumid või verejooksud.
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid, tuleb Temozolomide Teva annust teie jaoks kohandada.

## **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele lastele, sest seda ei ole uuritud. Temozolomide Teva't võtnud üle 3 aasta vanuste patsientide kohta on andmeid piiratud.

## **Muud ravimid ja Temozolomide Teva**

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 või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest raseduse ajal ei tohi teid Temozolomide Teva'ga ravida, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Temozolomide Teva'ga ravi ajal ning vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu peavad rasestumisvõimelised naispatsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid ettevaatusabinõusid.

Temozolomide Teva kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

## **Meeste viljakus**

Temozolomide Teva 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 Teva 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 Teva sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **Temozolomide Teva sisaldab laktoosi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid sisaldab päikseloojangukollast FCF (E110)**

Abiainena on Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslite kestadesse lisatud toiduvärvi päikseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **3. Kuidas Temozolomide Teva't 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.

### Annustamine ja ravi kestus

Teie raviarst määrab kindlaks Temozolomide Teva õige annuse. Seda tehakse juhindudes teie pikkusest ja kehakaalust ning sellest, kas teil on taastekinud kasvaja ja kas te olete varem saanud keemiaravi. Teile võidakse anda veel üks ravim (antiemeetiline ravim), mis on mõeldud sissevõtmiseks enne ja/või pärast Temozolomide Teva võtmist ning mille eesmärgiks on hoida ära või kontrollida iiveldust ja oksendamist.

### Esimest korda diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendid:

Kui te olete esmase diagnoosiga patsient, toimub teie ravi kahes faasis:

- kõigepealt ravi koos kiiritusraviga (samaaegse ravi faas),
- millele järgneb ravi ainult Temozolomide Teva'ga (ravi monoteeraapia faas).

Samaaegse ravifaasi ajal alustab arst Temozolomide Teva annusega 75 mg/m<sup>2</sup> (tavapärane annus). Te võtate seda annust iga päev 42 päeva (või kuni 49 päeva) jooksul ja saate samal ajal kiiritusravi. Temozolomide Teva manustamise võib edasi lükata või lõpetada vererakkude arvu põhjal ja selle alusel, kuidas te ravi samaaegse ravi faasi ajal talute.

Kui kiiritusravi on lõppenud, katkestate te ravi 4 nädalaks. See annab teie organismile võimaluse taastuda.

Siis alustate te monoteeraapia faasi.

Temozolomide Teva annus ja viis, kuidas seda monoteeraapia faasis võtate, on teistsugune. Teie arst määrab teile täpse annuse. Selles faasis võib olla kuni 6 raviperioodi (tsükli). Igaüks kestab 28 päeva. Te võtate Temozolomide Teva't uue annusena iga tsükli 5 esimese päeva (“annustamise päevad”) jooksul. Esmane annus on 150 mg/m<sup>2</sup>. Seejärel olete te 23 päeva ilma Temozolomide Teva'ta. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.

Pärast 28-ndat päeva algab uus ravitsükkel. Te võtate jälle Temozolomide Teva't üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temozolomide Teva'ta. Arst võib Temozolomide Teva annust kohandada teie verenäitajate alusel ja selle põhjal, kuidas te ravi iga ravitsükli vältel talute.

### Patsiendid, kellel on taastunud või süvenenud kasvaja (pahaloomuline glioom, nagu multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom), võtavad ainult Temozolomide Teva't:

Temozolomide Teva ravitsükkel kestab 28 päeva.

Te võtate esimese viie päeva jooksul ainult Temozolomide Teva't. Igapäevane annus sõltub sellest, kas te olete eelnevalt keemiaravi saanud.

Kui te ei ole eelnevalt keemiaravi saanud, on Temozolomide Teva esimeseks annuseks 200 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul. Kui te olete varem keemiaravi saanud, on Temozolomide Teva esimeseks annuseks 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul.

Seejärel olete te 23 päeva ilma Temozolomide Teva'ta. See teebki kokku 28-päevase ravitsükli.

Pärast 28. päeva algab uus tsükkel. Te võtate jälle Temozolomide Teva't üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma Temozolomide Teva'ta.

Enne iga ravitsükli analüüsitakse teie verd, et näha, kas Temozolomide Teva annust on vaja kohandada. Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest, võib arst järgmise tsükli ajal ravimi annust muuta.

### Kuidas Temozolomide Teva't võtta

Võtke teile määratud Temozolomide Teva annus sisse üks kord ööpäevas, eelistatavalt samal ajal.

Kapslid tuleb sisse võtta tühja kõhuga; nt 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.

Teile välja kirjutatud Temozolomide Teva annuse põhjal võite te iga ravitsükli annustamise päeval võtta mitu kapslit, mille tugevused on erinevad (toimeaine sisaldus mg-des). Kapsli kaane värvus ja märgistus on igal tugevusel erinevad (vt alltoodud tabelit).

Tugevus	Kaane värv
Temozolomide Teva 5 mg	kaanel roheline tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel roheline tindiga „T 5 mg”
Temozolomide Teva 20 mg	kaanel oranži tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel oranži tindiga „T 20 mg”
Temozolomide Teva 100 mg	kaanel roosa tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel roosa tindiga „T 100 mg”
Temozolomide Teva 140 mg	kaanel sinise tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel sinise tindiga „T 140 mg”
Temozolomide Teva 180 mg	kaanel punase tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel punase tindiga „T 180 mg”
Temozolomide Teva 250 mg	kaanel musta tindiga kaks triipu ning kapslikorpusel musta tindiga „T 250 mg”

Te peate täielikult mõistma ja meeles pidama järgmist:

- kui palju kapsleid te peate võtma igal annustamise päeval. Paluge arstil või apteekril see üles kirjutada (kaasa arvatud värv),
- millised on annustamise päevad.

Enne iga uue ravitsükli algust vaadake annus koos oma arstiga üle, sest see võib erineda eelmisest tsüklist.

Võtke Temozolomide Teva't alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravimi võtmisega eksimisel võivad olla tõsised tagajärjed tervisele.

### **Kui te võtate Temozolomide Teva't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te kogemata võtsite rohkem Temozolomide Teva kapsleid kui teile määratud, pöörduge otsekohe oma raviarsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

### **Kui te unustate Temozolomide Teva't võtta**

Võtke unustatud annus sisse sama päeva jooksul nii ruttu kui võimalik. Kui möödunud on terve ööpäev, pidage nõu oma raviarstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, välja arvatud raviarsti poolt määratud juhtudel.

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 otsekohe oma raviarsti poole, kui teil tekivad järgmised nähud:

- raskekujuline allergiline (ülitundlikkus) reaktsioon (nahalööve, hingeldus või muud hingamisraskused),
- kontrollimatu verejooks,
- haigushood (krambid),
- palavik,
- külmavärinad,
- tõsine peavalu, mis ei möödu.

Ravi Temozolomide Teva'ga võib põhjustada teatud vererakkude hulga vähenemist. See võib põhjustada verevalumite või verejooksude tekkimise sagenemist, aneemiat (punaste vererakkude puudus), palavikku ja vähenenud vastupanuvõimet nakkushaiguste suhtes. Vererakkude vähenemine on tavaliselt lühiajaline. Mõningatel juhtudel võib see pikeneda ning viia väga tõsise aneemiavormi (aplastilise aneemia) väljakujunemiseni. Raviarst kontrollib regulaarselt teie verepilti, et tuvastada ükskõik milliseid muutusi ning langetab vajadusel otsuse eriravi osas. Mõningatel juhtudel võidakse Temozolomide Teva annust vähendada või ravi katkestada.

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;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kestvalt magada;
- koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, valulikud silmad;
- kurtus, helin kõrvus, kõrvavalu;
- verehüüve 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:**

- peaaegu infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- haavainfektsioonid;
- uus või taasaktiveerunud tsütomegaloviirusinfektsioon;
- taasaktiveerunud B-hepatiidi viirusinfektsioon;
- teisesed 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;
- palpatsioonid (oma südamelöökide tunnetamine), kuumahood;
- kõhu paistetuse, roojapidamatus, hemorroidid, suu kuivus;
- hepatiit (maksapõletik) ja maksakahjustus (sh surmaga lõppev maksapuudulikkus), kolestaas, bilirubiinisalduse 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;
- kuivad silmad.

**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 Teva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik sissevõtmine võib olla lastele surmav.

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

Hoida originaalpudelis.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

Informeerige apteekrit, kui märkate muutusi kapslite välimuses.

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 Teva sisaldab

- Toimeaine on temosolomiid.

*Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

*Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

*Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

*Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

*Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

*Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid:* Iga kapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

- Teised koostisosad on:

#### kapsli sisu:

laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumglükolaattärklis, viinhape, steariinhape (vt lõik 2 " Temozolomide Teva sisaldab laktoosi"),

#### kapsli kest:

*Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), šellak, propüleenglükool, indigokarmiin Aluminium Lake (E132), kollane raudoksiid (E172).

*Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), šellak, propüleenglükool, päikeseloojangukollane FCF Aluminium Lake (E110).

*Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), šellak, propüleenglükool ja kollane raudoksiid (E172).

*Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), šellak, propüleenglükool, indigokarmiin Aluminium Lake (E132).

*Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), šellak, propüleenglükool.

*Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslid (sealhulgas trükitint):* želatiin, titaandioksiid (E171), šellak, propüleenglükool, must raudoksiid (E172).

### Kuidas Temozolomide Teva välja näeb ja pakendi sisu

*Temozolomide Teva 5 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel roheline tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel roheline tindiga märgistus „T 5 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 16 mm pikkune.

*Temozolomide Teva 20 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel oranži tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel oranži tindiga märgistus „T 20 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 18 mm pikkune.

*Temozolomide Teva 100 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel roosa tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel roosa tindiga märgistus „T 100 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 19,5 mm pikkune.

*Temozolomide Teva 140 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel sinise tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel sinise tindiga märgistus „T 140 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

*Temozolomide Teva 180 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel punase tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel punase tindiga märgistus „T 180 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

*Temozolomide Teva 250 mg kõvakapslitel* on opaakne valge kapslikorpus ja kapslikaas, kaanel musta tindiga tehtud kaks triipu ning kapslikorpusel musta tindiga märgistus „T 250 mg”. Iga kapsel on ligikaudu 22 mm pikkune.

Kõvakapslid on pakendatud oranžkollasest klaasist pudelitesse, mis sisaldavad 5 või 20 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootja**

Ner PharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Itaalia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Straße 378  
93055 Regensburg  
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Poola

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

**Infoleht on viimati uuendatud****België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Muud teabe allikad**

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