

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi kova kapseli sisältää 87 mg laktoosia.

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

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

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

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

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

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

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

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

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vihreää raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 5 mg” vihreällä merkintämusteella. Kapseli on noin 16 mm pitkä.

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi oranssia raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 20 mg” oranssilla merkintämusteella. Kapseli on noin 18 mm pitkä.

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vaaleanpunaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 100 mg” vaaleanpunaisella merkintämusteella. Kapseli on noin 19,5 mm pitkä.

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi sinistä raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 140 mg” sinisellä merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi punaista raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 180 mg” punaisella merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 250 mg” mustalla merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide Teva on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide Teva -valmistetta määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antiemeettistä hoitoa voidaan antaa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temotsolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta

temotsolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temotsolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$
- yleisten toksisuus-kriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuvakuva. Temozolomide Tevan anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuus-kriteerien mukaan, kuten on esitetty taulukossa 1.

<i>Taulukko 1. Temotsolomidin antamisen keskeyttäminen tai lopettaminen samanaikaisen sädehoito- ja temotsolomidivaiheen aikana</i>		
Toksisuus	Temotsolomidin keskeyttäminen^a	Temotsolomidin lopettaminen
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$\geq 0,5$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< ,5 \times 10^9/l$
Verihiutaleiden määrä	≥ 0 ja $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 2	CTC luokka 3 tai 4

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

Monoterapiavaihe

Neljä viikkoa temotsolomidi + sädehoito -vaiheen jälkeen temotsolomidia annetaan yksinään enintään 6 hoitosyklin ajan. Annos hoitosyklissä 1 (monoterapia) on 150 mg/m^2 kerran päivässä 5 päivän ajan, minkä jälkeen on 23 päivän tauko. Syklin 2 alussa annosta suurennetaan tasolle 200 mg/m^2 , jos CTC:n kriteerien luokka ei-hematologiselle toksisuudelle syklissä 1 on ≤ 2 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua), neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Jos annosta ei suurennettu syklissä 2, suurentamista ei pidä tehdä myöhemmissäkään sykleissä. Jos annosta suurennettiin, se jätetään tasolle 200 mg/m^2 kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan jokaisessa seuraavassa syklissä, paitsi jos ilmenee toksisuutta. Annoksen pienentämiseen ja keskeyttämiseen monoterapiavaiheen aikana tulee soveltaa taulukoiden 2 ja 3 ohjeita.

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

<i>Taulukko 2 Temotsolomidin annostasot monoterapiahoitossa</i>		
Annostaso	Temotsolomidiannos ($\text{mg/m}^2/\text{vrk}$)	Huomioita
-1	100	Annoksen pienentäminen aiemman toksisuuden vuoksi
0	150	Annos syklin 1 aikana
1	200	Annos sykleissä 2-6, jos ei toksisuutta

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoitossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidiannos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	$< 1,0 \times 10^9/l$	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	$< 50 \times 10^9/l$	Katso alaviite b

CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b
--	--------------	---------------------------

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

3-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille temotsolomidia käytetään vain uusiutuvan tai etenevän malignin gliooman hoitoon. Tietoja lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä on erittäin vähän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Temozolomidin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide Teva -kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

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

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume

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

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

Hepatiitti B -virus

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

Maksatoksisuus

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

Maligniteetit

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

Antiemeettihoido

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoidon.

Antiemeettihoidoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

Laboratorioarvot

Temotsolomidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä myelosuppressiota, mukaan lukien pitkittynyttä pansytopeniaa. Myelosuppression seurauksena saattaa kehittyä aplastinen anemia, joka on joissain tilanteissa johtanut kuolemaan. Joissain tapauksissa samanaikainen altistus aplastisen anemian ilmaantumiseen liitetyille lääkkeille kuten karbamatsepiinille, fenytoiinille ja sulfametoksatsoli/trimetopriimille, vaikeuttaa arviointia. Ennen annon aloittamista tulee saavuttaa seuraavat laboratorioarvot: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$. Täydellinen verenkuva tulee määrittää 22. päivänä (21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta) tai 48 tunnin sisällä tuosta päivästä, ja sitten viikoittain, kunnes ANC on yli $1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9/l$. Mikäli jonkin syklin aikana ANC laskee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$, annosta pienennetään seuraavan syklin aikana yhtä alemmalle tasolle (ks. kohta 4.2). Annostasot ovat 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 ja 200 mg/m^2 . Pienin suositeltava annos on 100 mg/m^2 .

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

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

Miespotilaat

Temotsolomidilla hoidettavien miesten tulee välttää saattamista kumppaniaan raskaaksi vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ja kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Apuaine(et)

Laktoosi

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

Natrium

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

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit

Paraoranssi (E110)

Kapseleiden sisältämä apuaine paraoranssi (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa C_{\max} -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että C_{\max} -arvon muutokset ovat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide Tevaa ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja temozolomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä kokeissa rotilla ja kaniineilla temotsolomidiannoksella 150 mg/m² ilmeni teratogeenisuutta ja/tai fetaalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Temozolomide Teva -valmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Jos käyttöä raskauden aikana kuitenkin harkitaan, sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski tulee selvittää potilaalle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö temotsolomidi ihmisen rintamaitoon. Siten imettäminen tulisi lopettaa temotsolomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

Miesten hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

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

Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla

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

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

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

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombositopenioiden nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombositopeniaa ($< 20 \times 10^9/l$) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombositopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombositopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettava temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytooma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan

lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01A X03

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

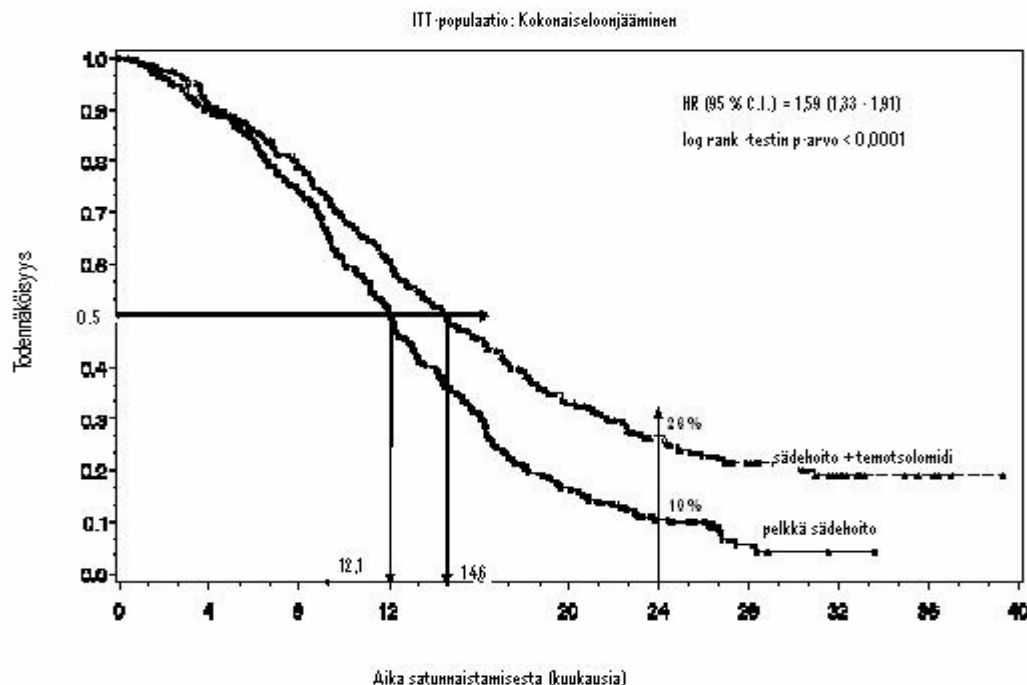
Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Yhteensä 573 potilasta satunnaistettiin saamaan joko temotsolomidia + sädehoitoa (n = 287) tai pelkkää sädehoitoa (n = 286). Potilaat temotsolomidi + sädehoito -tutkimushaarassa saivat samanaikaisesti temotsolomidia (75 mg/m²) kerran päivässä, alkaen ensimmäisenä sädehoitopäivänä ja jatkuen koko sädehoidon ajan eli 42 päivää (enintään 49 päivää). Tämän jälkeen seurasi hoito pelkällä temotsolomidilla (150 - 200 mg/m²) jokaisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 – 5, enintään 6 hoitosyklin ajan, alkaen 4 viikkoa sädehoidon päättymisen jälkeen. Verrokkiryhmän potilaat saivat ainoastaan sädehoidon. *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (PCP) estolääkitystä tuli antaa sädehoidon ja siihen yhdistetyn temotsolomidihoidon aikana.

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

Kokonaiseloonjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33 – 1,91) ja logrank-testillä p < 0,0001 temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden

eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloonjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

Satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin neliö -testin $p=0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temozolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank-testin $p=0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p=0,33$). 6

kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkitsevästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin neliö -testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla kuten myös tulokset kuluneesta ajasta toimintakyvyn heikentymiseen (KPS laski alle 70 pisteen tai aleni vähintään 30 pistettä) saakka. Näissä päätetapahtumissa progression havaitsemiseen saakka kuluneen ajan oli 0,7-2,1 kuukautta pidempi temotsolomidilla kuin prokarbatsiinilla (log rank -testin $p < 0,01 - 0,03$).

Uusiutuva anaplastinen astrozytooma

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

Pediatriiset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Ihmisillä tehtyjen PET-tutkimusten ja prekliinisten tutkimusten perusteella on ilmeistä, että temotsolomidi läpäisee veri-aivoesteen nopeasti ja sitä siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä siirtyminen on varmistettu yhdellä potilaalla, jolla temotsolomidin AUC-arvo aivo-selkäydinnesteessä oli noin 30 % vastaavasta arvosta plasmassa. Tämä tulos on yhdenmukainen eläinkokeista saadun tiedon kanssa.

Eliminaatio

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosi

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132) alumiinilakka

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E171)

Paraoranssi (E110) alumiinilakka

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Indigokarmiini (E132) alumiinilakka

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Punainen rautaoksidi (E172)

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit

Painomuste

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniumhydroksidi (E527)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/606/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. elokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

NerPharMa S.r.l.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

Pharmachemie BV.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Straße 378
93055 Regensburg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaista turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, paraoranssia (E110). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit
temozolomid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Temozolomide Teva 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI (pullo)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit
temozolomid.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit
Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit

temotsolomidi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Temozolomide Teva on ja mihin sitä käytetään

Temozolomide Teva sisältää lääkeainetta nimeltään temotsolomidi. Se on kasvainten hoitoon tarkoitettu aine.

Temozolomide Teva on tarkoitettu tietynlaisten aivokasvainten hoitoon:

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Temozolomide Teva -valmistetta

Älä käytä Temozolomide Teva -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Temozolomide Teva -valmistetta:

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Temozolomide Teva

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä Temozolomide Teva -hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys tulee lopettaa Temozolomide Teva -hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ottaessasi Temozolomide Teva -valmistetta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai uniseksi. Näin ollen älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita tai pyöräile, kunnes näet, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun (ks. kohta 4).

Temozolomide Teva sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Temozolomide Teva sisältää natriumia

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

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit sisältävät paraoranssia (E110)

Temozolomide Teva 20 mg kovien kapselien kapselikuori sisältää apuaineena myös paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Temozolomide Teva -valmistetta käytetään

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

Annos ja hoidon kesto

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

Potilaat, joilla on vastikään diagnosoitu glioblastoma multiforme:

Jos olet vastikään diagnosoitu potilas, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- ensin hoito samanaikaisesti sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe)
- sitten hoito pelkällä Temozolomide Teva -valmisteella (monoterapiavaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temozolomide Teva -hoitosi annoksella 75 mg/m² (tavanomainen annos). Otat annoksen päivittäin 42 vuorokauden ajan (enintään 49 vuorokautta) samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Temozolomide Teva -annosta voidaan myöhäistää tai se voidaan lopettaa riippuen veriarvoistasi ja siitä, miten siedät hoidon samanaikaisen vaiheen aikana. Kun sädehoito loppuu, hoito keskeytetään 4 viikon ajaksi. Näin elimistösi saa mahdollisuuden toipua. Sitten aloitat monoterapiavaiheen.

Monoterapiavaiheen aikana annos ja tapa, jolla otat Temozolomide Teva -valmistetta tämän vaiheen aikana, on erilainen. Lääkäri määrittää tarkan annoksesi. Hoitojaksoja (syklejä) voi olla enintään 6. Jokainen kestää 28 päivää. Otat uuden Temozolomide Teva -annoksen kerran päivässä yksinään jokaisen hoitosyklin ensimmäisten 5 päivän ajan (”annospäivät”). Ensimmäinen annos on 150 mg/m². Sitten olet 23 päivää ilman Temozolomide Teva -valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli. 28. päivän jälkeen alkaa uusi hoitosykli. Otat jälleen Temozolomide Teva -valmistetta kerran päivässä 5 päivän ajan ja sitten olet 23 päivää ilman. Temozolomide Teva -annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosyklien aikana.

Potilaat, joilla kasvain on uusiutunut tai edennyt (maligni gliooma kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytooma) ja jotka ottavat vain Temozolomide Teva -valmistetta.

Temozolomide Teva -hoitosyklin pituus on 28 päivää.

Otat pelkästään Temozolomide Teva -valmistetta kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Päivittäinen annos riippuu siitä, oletko aiemmin saanut kemoterapiaa.

Jos et ole aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temozolomide Teva -annoksesi on 200 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut kemoterapiaa, ensimmäinen Temozolomide Teva -annoksesi on 150 mg/m² kerran päivässä ensimmäisten 5 päivän ajan.

Sen jälkeen olet 23 päivää ilman Temozolomide Teva -valmistetta. Nämä yhteen laskien saadaan 28 päivän hoitosykli.

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

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

Miten Temozolomide Teva -valmistetta käytetään

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

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

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

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

Temozolomide Teva 250 mg	kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 250 mg" mustalla merkintämusteella
--------------------------	--

Varmistu, että ymmärrät ja muistat:

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

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

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

Jos otat enemmän Temozolomide Teva -valmistetta kuin sinun pitäisi

Mikäli vahingossa otat liian monta Temozolomide Teva -kapselia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan tai sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Temozolomide Teva -valmistetta

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ilmoita välittömästi lääkärillesi, jos saat jonkin seuraavista:

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

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

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

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

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

- väsymys.

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

- infektiot, suun infektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombosytopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen
- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppaustason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuaistin muutokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kipeät silmät
- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut
- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen
- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit

ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Temozolomide Teva -valmisteen säilyttäminen

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

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Kerro apteekkiin, mikäli huomaat kapselien ulkonäön olevan poikkeava.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temozolomide Teva sisältää

Vaikuttava aine on temotsolomidi.

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö:

laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, viinihappo, steariinihappo (ks. kohta 2 ”Temozolomide Teva sisältää laktoosia”).

Kapselin kuori:

Temozolomide Teva 5 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E171), shellakka, propyleeniglykoli, indigokarmiini (E132) alumiinilakka, keltainen rautaoksidi (E172)

Temozolomide Teva 20 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, propyleeniglykoli, paraoranssi (E110) alumiinilakka

Temozolomide Teva 100 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), shellakka, propyleeniglykoli ja keltainen rautaoksidi (E172).

Temozolomide Teva 140 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E171), shellakka, propyleeniglykoli, indigokarmiini (E132) alumiinilakka

Temozolomide Teva 180 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E171), shellakka, propyleeniglykoli, punainen rautaoksidi (E172)

Temozolomide Teva 250 mg kovat kapselit: (painomuste mukaan lukien): liivate, titaanidioksidi (E171), shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi (E172), ammoniumhydroksidi (E527).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Temozolomide Teva 5 mg kovissa kapselissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa.

Kansiosassa on kaksi vihreää raitaa ja runko-osassa on merkintä ”T 5 mg” vihreällä merkintämusteella.

Kapseli on noin 16 mm pitkä.

Temozolomide Teva 20 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi oranssia raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 20 mg" oranssilla merkintämusteella. Kapseli on noin 18 mm pitkä.

Temozolomide Teva 100 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi vaaleanpunaista raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 100 mg" vaaleanpunaisella merkintämusteella. Kapseli on noin 19,5 mm pitkä.

Temozolomide Teva 140 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi sinistä raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 140 mg" sinisellä merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

Temozolomide Teva 180 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi punaista raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 180 mg" punaisella merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

Temozolomide Teva 250 mg kovissa kapseleissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja kansiosa. Kansiosassa on kaksi mustaa raitaa ja runko-osassa on merkintä "T 250 mg" mustalla merkintämusteella. Kapseli on noin 22 mm pitkä.

Suun kautta otettavat kovat kapselit on pakattu 5 tai 20 kapselia sisältäviin ruskeisiin lasipulloihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

NerPharMa S.r.l.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

Pharmachemie BV.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Straße 378
93055 Regensburg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Teva Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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