

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 168 mg veevaba laktoosi.

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 14,6 mg veevaba laktoosi.

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 73 mg veevaba laktoosi.

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 102,2 mg veevaba laktoosi.

Üks kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 131,4 mg veevaba laktoosi.

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 182,5 mg veevaba laktoosi

INN: *Temozolomidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

### 5 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on rohelised/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '5'.  
Kapsli pikkus on ligikaudu 15 mm.

### 20 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on kollased/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '20'.

Kapsli pikkus on ligikaudu 11 mm.

#### 100 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on roosad/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '100'. Kapsli pikkus on ligikaudu 15 mm.

#### 140 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on läbipaistvad sinised/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '140'. Kapsli pikkus on ligikaudu 19 mm.

#### 180 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on kastanipunased/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '180'. Kapsli pikkus on ligikaudu 19 mm.

#### 250 mg kõvakapsel

Kõvakapslid on valged/valged kõvad želatiinkapslid, mille kaanele on trükitud 'TMZ' ja kehale '250'. Kapsli pikkus on ligikaudu 21 mm.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Temozolomide Accord on näidustatud:

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Temozolomide Accord'i tohib ordineerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

##### Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

Temozolomide Accord'i manustatakse kombineeritult fokaalse radioteraapiaga (samaaegne faas), millele järgneb kuni 6 temozolomiidi (TMZ) monoterapia tsüklit (monoterapia faas).

##### *Samaaegne faas*

TMZ manustatakse suukaudselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 42 päeva jooksul samaaegselt fokaalse RT-ga (60 Gy manustatuna 30 fraktsioonis). Annust ei soovitata vähendada, kuid iga nädal tuleb otsustada TMZ manustamise edasilükkamise või katkestamise üle, lähtudes hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumitest. TMZ manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49 päeva), kui kõik järgmised tingimused on täidetud:

- neutrofiilide koguarv (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$

- üldise toksilisuse kriteeriumi (CTC) mittehematoloogiline toksilisus  $\leq 1$ . aste (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

Ravi ajal tuleb igal nädalal määrata täisvere analüüs. TMZ manustamine tuleb Tabelis 1 näidatud hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse kriteeriumite alusel samaaegse faasi ajal ajutiselt katkestada või täielikult lõpetada.

Tabel 1. TMZ annustamise katkestamine või lõpetamine samaaegse radioterapia ja TMZ korral

Toksilisus	TMZ katkestamine <sup>a</sup>	TMZ lõpetamine
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 mittehematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 2. aste	CTC 3. või 4. aste

<sup>a</sup> : 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 mittehematoloogiline toksilisus  $\leq 1$ . aste (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks).

### Monoteraapia faas

Neli nädalat pärast TMZ+ RT samaaegse ravifaasi lõpetamist, jätkatakse TMZ manustamist kuni 6 monoteraapia tsükliks. Annus 1. tsükli (monoteraapia) on  $150 \text{ mg/m}^2$  üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 ravivaba päeva. Kui esimese tsükli ajal jäi CTC mittehematoloogiline toksilisus  $\leq 2$ . astmele (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks), neutrofiilide koguarv (ANC) on  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv on  $\geq 100 \times 10^9/l$ , suurendatakse alates 2. tsüklist annust  $200 \text{ mg/m}^2$ . 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 (s.o 21 päeva pärast TMZ esimest annust) tuleb teha täisvere analüüs. Annust vähendatakse või manustamine katkestatakse vastavalt juhistele Tabelis 3.

Tabel 2. TMZ annuse tasemed monoteraapias

Annuse tase	TMZ annus ( $\text{mg/m}^2$ /päevas)	Märkus
-1	100	Vähendamine eelnenud toksilisuse tõttu
0	150	Annus 1. tsükli ajal
1	200	Annus 2. kuni 6. tsükli ajal toksilisuse puudumisel

Tabel 3. TMZ annuse vähendamine või katkestamine monoteraapia ajal

Toksilisus	TMZ vähendamine 1 annuse taseme võrra <sup>a</sup>	TMZ lõpetamine
Neutrofiilide koguarv	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vaata märkus b
Trombotsüütide arv	$< 50 \times 10^9/l$	Vaata märkus b
CTC mittehematoloogiline toksilisus (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks)	CTC 3. aste	CTC 4. aste <sup>b</sup>

<sup>a</sup> : TMZ annuse tasemed on toodud Tabelis 2.  
<sup>b</sup> : TMZ tuleb lõpetada kui:  
 • annuse tasemel -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) ikkagi tekib lubamatu toksilisus

• mittehematoloogilise toksilisuse (v.a alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) 3. aste taastub pärast annuse vähendamist.

*Täiskasvanud ja 3-aastased või vanemad lapsed, kellele esineb taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom:*

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

### Patsientide erirühmad

#### *Lapsed*

3-aastastel või vanematel patsientidel kasutatakse TMZ 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 aastat 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 kerge neerukahjustusega patsientidele TMZ manustamise kohta andmed puuduvad. TMZ farmakokineetikale tuginedes on ebatõenäoline, et igasuguse raskusastmega maksa- või neerukahjustusega patsientidel osutuks vajalikuks annuste vähendamine. Sellele vaatamata tuleb TMZ manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

#### *Eakad*

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

### Manustamisviis

Temozolomide Accord'i tuleb võtta tühja kõhuga.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, klaasitäie veega ning neid ei tohi avada ega närida.

Kui pärast annuse manustamist tekib oksendamine, siis teist annust samal päeval ei manustata.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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).

### *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia

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

Kui TMZ manustatakse pikemaajalise raviskeemi alusel võib PCP esinemissagedus olla suurem. Vaatamata sellele tuleb sõltumata kasutatava raviskeemi pikkusest kõiki patsiente, kes saavad TMZ-ravi ning eriti neid patsiente, eriti kes saavad steroide, hoolikalt jälgida PCP arenemise suhtes. TMZ kasutataval patsientidel on teatatud surmaga lõppenud hingamispuudulikkuse juhtudest, eriti juhul kui TMZ kasutati kombineeritult 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.

### Hepatotoksilisus

TMZ ravi saanud patsientidel on teatatud maksakahjustustest, sh surmaga lõppenud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb teha analüüsid ravieelse maksafunktsiooni hindamiseks. Kõrvalekallete esinemisel peab arst kaaluma kasu/riski suhet, arvestades ka võimalusega fataalse maksapuudulikkuse tekkeks, enne kui alustab ravi temosolomiidiga. 42-päevase ravitsükli patsientidel korratakse maksafunktsiooni analüüsi tsükli keskel. Kõigil patsientidel kontrollitakse maksafunktsiooni analüüsi iga ravitsükli järel. Oluliste maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientide puhul peab arst kaaluma kasu/riski suhet ravi jätkumisel. Maksatoksilisus võib ilmneda mitmeid nädalaid või hiljemgi pärast temosolomiidi viimast manustamist.

### Herpeetiline meningoentsefaliit

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

### Maliigsused

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

### Anti-emeetiline ravi:

Väga sageli kaasuvad TMZ-raviga iiveldus ja oksendamine.

Enne TMZ manustamist või pärast seda võib rakendada antiemeetilist ravi.

### *Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid*

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

### *Taastuva või progresseeruva pahaloomulise glioomiga patsiendid*

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

### Laboratoorsed näitajad

TMZ-iga ravitud patsiendid võivad kogeda luuüdi talitluse tugevat pärssimist, 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 on  $> 1,5 \times 10^9/l$  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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  ja  $200 \text{ mg/m}^2$ . Väikseim soovitatav annus on  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### 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 eakatele patsientidele manustada ettevaatlikult.

#### Naissoost patsiendid

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

#### Meessoost patsiendid

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

#### Laktoos

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

#### Naatrium

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

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

Eraldiseisvas I faasi uuringus ei muutnud TMZ ja ranitidiini koosmanustamine TMZ 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 ei saa välistada, et  $C_{\max}$  muutus võib olla kliiniliselt oluline, tuleb Temozolomide Accord'i manustada ilma toiduta.

II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei avaldanud deksametasooni, prokloorperasiini, fenütoiini, karbamasepiini, ondansetrooni, H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorite ja fenobarbitaaliga koosmanustamine TMZ kliirensile mõju. Valproehappega koosmanustamisel täheldati TMZ kliirensi vähest, ent statistiliselt olulist vähenemist.

Temosolomiidi 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**

### 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.

### Rasedus

Rasedate naiste kohta andmed puuduvad. Prekliinilistes uuringutes, kus rottidele ja küülikutele manustati TMZ annuses 150 mg/m<sup>2</sup>, täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide Accord'i 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.

### Meeste fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

TMZ-i mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet väsimuse ja unisuse tõttu (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

#### Kliiniliste uuringute kogemus

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

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



### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliinilistes uuringutes esinenud ja TMZ turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Need kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. 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, võõtohatis, 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:	Febriilne 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, tremor
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 limaskestast turse
<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, angioödem, 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, lihasnõrkus, artralgia, 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:	Gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Sage:	Kiirituskahjustus <sup>k</sup>

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

<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 kõrvast

<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, aspartaataminotransferaasi 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 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 21. päeva ja 28. päeva vahel), kiirelt paranev ning tavaliselt 1...2-nädalase kestusega. Kumulatiivse müelosupressiooni kohta tõendeid ei leitud. Trombotsütopeenia esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeenia või leukopeenia esinemine võib suurendada infektsioonide ohtu.

#### *Sugu*

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

### Lapsed

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Kliiniliselt on patsientidel hinnatud annuseid 500, 750, 1000 ja 1250 mg/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 10000 mg (ühe tsükli koguanus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, 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: L01AX03.

#### Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks monometüültriasenoimidiasoolkarboksamiidiks (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.

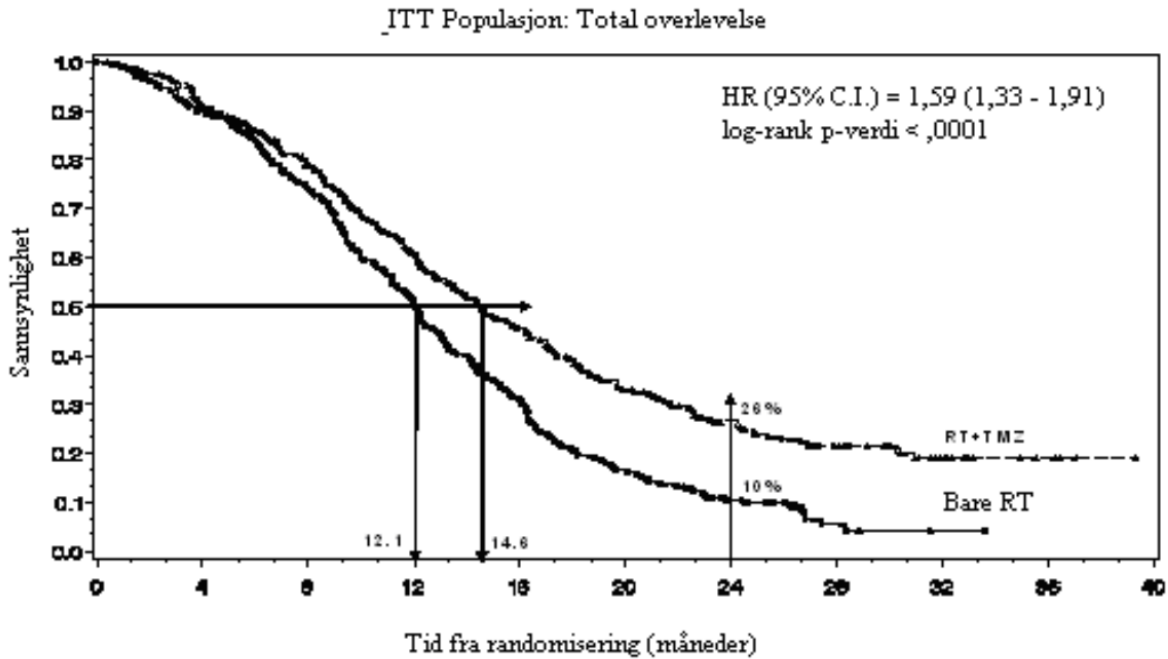
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

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

TMZ manustati elupäästva ravimina järelfaasis 282-st patsiendist 161-le (57%) patsiendile, kes kuulusid ainult radioteraapia raviharru ning 277-st patsiendist 62-le (22%) patsiendile, kes kuulusid TMZ+ RT raviharru.

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 raviharus. 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 RT saanutega (Joonis 1).



Ravikavatsuslik populatsioon: üldine elulemus

Aeg alates randomiseerimisest (kuudes)

Joonis 1. Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver (ravikavatsuslik populatsioon)

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

#### Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

Kirurgilise ravi või radioteraapia järgselt progresseerunud või retsidiveerunud multiformse glioblastoomiga patsientide (*Karnofsky performance status* – Karnofsky sooritusaste [KPS]  $\geq 70$ ) kliinilise efektiivsuse andmed põhinevad kahel kliinilisel, suukaudselt manustatud TMZ-ga läbiviidud uuringul. Üks oli 138 patsiendiga (29% varasema keemiaravi kogemusega) mittevõrdlev kliiniline uuring ning teine TMZ ja prokarbasiini randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuring, mis hõlmas 225 patsienti (67% saanud eelnevalt nitrosoureal põhinevat keemiaravi). Mõlemas uuringus määrati kindlaks 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 temosolomiid 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 astaku  $p = 0,33$ ). 6 kuu möödudes oli elus olevate patsientide osakaal temosolomiid-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 temosolomiid tulemused võrreldes

prokarbasiiniga paremad. Keskmiselt progresseerus haigus nimetatud näitajateni temosolomiid rühmas 0,7 kuni 2,1 kuud hiljem kui prokarbasiinil (logaritmiline astaku  $p = < 0,01...0,03$ ).

### *Taastuv anaplastiline astrotsütoom*

Multitsentrilises, prospektiivses II faasi kliinilises uuringus, kus hinnati suukaudse TMZ ohutust ja efektiivsust anaplastilise astrotsütoomiga patsientide ravis haiguse esmasel retsidiveerumisel, oli 6 kuu PFS 46%. Keskmise PFS oli 5,4 kuud. Keskmise 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 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 hüdroolüüsib spontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triasen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdroolüüsib spontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (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  $t_{1/2}$  sarnane TMZ omaga – 1,8 tundi.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele imendub TMZ kiiresti – maksimaalne kontsentratsioon võib saabuda juba 20 minutit pärast annuse manustamist (keskmise 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 tuvastati ühel patsiendil; TMZ ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus oli AUC põhjal ligikaudu 30% plasmasisaldusest, mis on kooskõlas ka loomuuringute andmetega.

### Eritumine

Plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) 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, ülejäänud eritub aga temosolomiidhappena, 5-aminoimidasool-4-karboksamiidina (AIC) või tuvastamata polaarsete metaboliitidena.

Plasmasisaldused suurenevad annusest sõltuvalt. Plasmakliirens, jaotusruumala ja poolväärtusaeg ei ole annusest sõltuvad.

### Patsientide erirühmad

Populatsioonil põhineva TMZ farmakokineetika analüüsist selgus, et TMZ plasmakliirens ei sõltunud vanusest, neerufunktsioonist ega tubakatarvitamisest. Omaette farmakokineetilises uurimuses olid kerge või mõõduka maksahäirega 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 (MTD) 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 sihtorganiteks olid luuüdi, lümforetikulaarne süsteem, munandid, mao-sooletrakt; suuremate annuste korral (mis olid surmavad 60%...100% uuritud rottidele ja koertele) täheldati reetina taandarengut. Enamik toksilistest toimetest oli pöörduva iseloomuga, välja arvatud isasloomade reproduktiivsüsteemis avaldunud kõrvaltoimed ja reetina taandareng. Sellele vaatamata ei peetud nimetatud leidu kliiniliselt oluliseks, sest reetina taandarengut põhjustavad annused olid surmavad ning samuti pole kliinilistes uuringutes võrreldavat toimet täheldatud.

TMZ on embrüotoksiline, teratogeenne ja genotoksiline alküüliv preparaat. TMZ on rotile ja koerale toksilisem kui inimesele, samuti vastab kliiniline annus ligikaudselt rottide ja koerte minimaalsele surmavale annusele. Toksilisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sh rinnanäärme kartsinoome, naha keratoksantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koerte puhul läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaelseid muutusi. Tundub, et rotid on TMZ onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud – 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 (HPBL) kromosoomi aberratsiooni testid andsid positiivse mutageense tulemuse.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### 5 mg kõvakapslid

##### Kapsli sisu

Veevaba laktoos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumtärklisglükolaat, tüüp A

Viinhape

Steariinhape

##### Kapsli kest

Želatiin

Vesi

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Indigokarmiin (E132)

#### Trükivärv

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

20 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Veevaba laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat  
Viinhape  
Steariinhape

Kapsli kest

Želatiin  
Vesi  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Veevaba laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat  
Viinhape  
Steariinhape

Kapsli kest

Želatiin  
Vesi  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

140 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Veevaba laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat  
Viinhape  
Steariinhape

Kapsli kest

Želatiin  
Vesi



Titaandioksiid (E171)  
Indigokarmiin (E132)

Trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

180 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Veevaba laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat  
Viinhape  
Steariinhape

Kapsli kest

Želatiin  
Vesi  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

250 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Veevaba laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat  
Viinhape  
Steariinhape

Kapsli kest

Želatiin  
Vesi  
Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksiid

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Kotike

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pudel

5 või 20 kapslit lapsekindla polüpropüleenkorgiga ja kuivatusainega III tüüpi merevaigukollasest klaasist pudelis.

Karp sisaldab ühte pudelit.

Kotike

Polüester/alumiinium/polüetüleen (PET/alu/PE) kotikesed.

Iga kotike sisaldab 1 kõvakapslit.

Pakendi suurus: 5 või 20 individuaalselt pakendatud kõvakapslit kotikeses.

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. Ravimi 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Hispaania

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

#### **5 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

#### **20 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006  
EU/1/10/615/027  
EU/1/10/615/028

**100 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010  
EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

**140 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/013  
EU/1/10/615/014  
EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

**180 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/017  
EU/1/10/615/018  
EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

**250 mg kõvakapslid**

EU/1/10/615/021  
EU/1/10/615/022  
EU/1/10/615/035  
EU/1/10/615/036

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. jaanuar 2015

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg temozolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.



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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/001  
EU/1/10/615/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/005  
EU/1/10/615/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 20 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg temozolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 100 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg temozolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/013  
EU/1/10/615/014

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 140 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.



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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/017  
EU/1/10/615/018

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 180 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg temozolomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpudelis.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/021  
EU/1/10/615/022

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 250 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

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**

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**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**

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

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**

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**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**

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**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**

**PURGI ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

5 kõvakapslit  
20 kõvakapslit

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KOTIKESE KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg temozolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/025  
EU/1/10/615/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KOTIKESE KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/027  
EU/1/10/615/028

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 20 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KOTIKESE KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg temozolomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 100 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KOTIKESE KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg temozolomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.



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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 140 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KOTIKESE KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 180 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KOTIKESE KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid  
*temozolomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg temozolomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt 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. Mürgistus võib lõppeda surmaga.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.  
Ärge avage, purustage ega närige kapsleid, neelake need tervelt alla. Kui kapsel on katki, vältige kontakti naha, silmade või ninaga.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/615/035  
EU/1/10/615/036

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide 250 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

LOT

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

1 kõvakapsel

**6. MUU**

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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 kõvakapsel

**6. MUU**

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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 kõvakapsel

**6. MUU**



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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 kõvakapsel

**6. MUU**

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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 kõvakapsel

**6. MUU**

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

**KOTIKESE ETIKETT**

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

Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid  
*temozolomidum* Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 kapsel

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid**  
**Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid**  
temosolomiid

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

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

### Infolehe sisukord

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

## 1. Mis ravim on Temozolomide Accord ja milleks seda kasutatakse

Temosolomiid on kasvavavastane ravim.

Temozolomide Accord'i kõvakapsleid kasutatakse teatud ajukasvajate raviks:

- täiskasvanutel esmakordselt diagnoositud multiformse glioblastoomi korral. Temosolomiidi kasutatakse esmalt kombinatsioonis kiiritusraviga (samaaegse ravi faas) ning sellele järgnevalt monoteeraapiaks (ravi monoteeraapia faas).
- 3-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel pahaloomulise glioomi korral, nt multiformne glioblastoom või anaplastiline astrotsütoom. Temosolomiidi kasutatakse nende kasvajate korral, kui need uuesti tekivad või kus vähk on pärast standardravi levinud.

## 2. Mida on vaja teada enne Temozolomide Accord'i võtmist

### Temozolomide Accord'i ei tohi võtta

- kui olete temosolomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on olnud allergilist reaktsiooni teise vähivastase ravimi, nimega dakarbasiin suhtes. Allergilise reaktsiooni nähtude hulka kuuluvad kihelustunne, hingeldus või vilistav hingamine, näo, huulte, keele või kõri turse.
- kui teie vererakkude arv on vähenenud (müelosupressioon), nt 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 Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kuna teid tuleb tähelepanelikult jälgida raskekujulise põletiku tekkimise suhtes rindkeres, mida nimetatakse *Pneumocystis jirovecii* pneumooniaks (PJP). Kui teil on esimest korda diagnoositud multiformne glioblastoom, võite te saada temosolomiidi 42-päevase raviskeemi alusel kombineeritult kiiritusraviga. Sellisel juhul kirjutab teie arst lisaks välja ka ravimi, mis aitab ära hoida seda tüüpi kopsupõletiku (PJP) teket.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon, sest Temozolomide Accord võib muuta B-hepatiidi uuesti aktiivseks, mis võib mõnedel juhtudel lõppeda surmaga. Enne ravi alustamist kontrollivad arstid oma patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes;
- kui teil on enne ravi alustamist madal erütrotsüütide (aneemia), leukotsüütide või trombotsüütide arv või vere hüübimise häired või kui need tekivad ravi ajal. Teie arst võib otsustada teie ravimi annust vähendada, katkestada, peatada või muuta. Samuti võite vajada muid ravimeetodeid. Vajalike muutuste üle teie ravivõime otsustab arst. Mõningatel juhtudel võib olla vajalik temosolomiidiga ravi lõpetamine. Teie seisundi jälgimiseks uuritakse ravi ajal sageli teie verd, et näha temosolomiidi 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 temosolomiidi väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (vt lõik 4), võib teie arst teile välja kirjutada ravimi, mis aitab oksendamist vältida. Kui te oksendate sageli enne ravi või selle ajal, küsige oma arstilt, milline oleks parim aeg võtta temosolomiidi, kuni oksendamine on kontrolli all. Kui te oksendate peale annuse võtmist, ärge võtke samal päeval teist annust.
- kui teil tekib palavik või muud infektsioonisümptomid, võtke otsekohe arstiga ühendust.
- kui te olete vanem kui 70-aastane. teil võivad kergemini tekkida infektsioonid, verevalumid või verejooksud.
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid, tuleb temosolomiidi annust teie jaoks kohandada.

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Temozolomide Accord**

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

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

Temozolomide Accord'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada.

### **Meeste viljakus**

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

### **Temozolomide Accord sisaldab laktoosi**

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

### **Temozolomide Accord sisaldab naatriumi**

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

## **3. Kuidas Temozolomide Accord'i võtta**

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

### Kuidas kotikest avada

Kotikese avamiseks voltida ja rebida mööda kotikese servas asuvat voltimisjoont, mille ühes nurgas on sälk.

Temozolomiidi peab määrama ainult ajukasvajate ravis kogenud arst.

### Annustamine ja ravi kestus

Teie arst määrab kindlaks temozolomiidi õige annuse. See tugineb teie suurusel (pikkus ja kehakaal) ja sellel, kas teil on taastekkinud kasvaja ja kas te olete varem saanud keemiaravi. Teile võidakse enne ja/või pärast temozolamiidi võtmist anda teisi ravimeid (antiemeetiline ravim) iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks või kontrollimiseks.

Võtke endale määratud Temozolomide Accord'i annus üks kord päevas. Võtke annus tühja kõhuga, nt tund aega enne seda, kui te kavatsete hommikust süüa. Neelake kapsel/kapslid tervetena alla koos klaasitäie veega. Ärge avage, purustage ega närige kapsleid.

Kui kapsel on kahjustatud, vältige pulbri sattumist nahale, silma või ninna. Ärge hingake pulbrit sisse. Kui pulbrit satub kogemata teile silma või ninna, loputage piirkonda veega.

### **Kui te võtate Temozolomide Accord'i koos kiiritusraviga (esimest korda diagnoositud patsiendid):**

Kiiritusravi ajal alustab teie arst temozolomiidi ravi annusega 75 mg/m<sup>2</sup> ja tegelik võetav ööpäevane annus sõltub teie pikkusest ja kehakaalust. Te võtate seda annust iga päev, 42 (kuni 49) päeva jooksul, koos kiiritusraviga. Sõltuvalt teie vererakkude arvust ja sellest, kui hästi te talute temozolomiidi, võidakse annust vähendada või ravi lõpetada.

Kui kiiritusravi on lõppenud, katkestate te ravi 4 nädalaks, et anda organismile võimalus taastuda.

Seejärel alustate te monoteeraapia faasi.

Temozolomide Accord'i annus ja viis, kuidas seda monoteeraapia faasis võtate, on teistsugune. Teie arst määrab teile täpse annuse. Ravitsükleid võib olla kuni 6 ja igaüks kestab 28 päeva. Te võtate uue annuse Temozolomide Accord'i kapsleid iga tsükli alguses esimesed 5 päeva („annustamispäevad”) 150 mg/m<sup>2</sup>, misjärel olete 23 päeva ilma temozolomiidita. See teebki kokku 28 päevase ravitsükli.

Pärast 28-ndat päeva algab uus ravitsükkel, mille ajal te võtate ravimit jälle üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma temozolomiidita. Arst võib teie verenäitajate alusel ja selle

põhjal, kuidas te ravi iga ravitsükli vältel talute, teie temosolomiidi annust kohandada või ravi lõpetada.

### **Kui te võtate üksnes Temozolomide Accord'i kõvakapsleid (ilma kiiritusravita):**

Ravitsükkel Temozolomide Accord'iga kestab 28 päeva. Te võtate kapsleid üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul („annustamispäevad”), millele järgneb 23 päeva ilma temosolomiidita. See teebki kokku 28 päevase ravitsükli.

Pärast 28-ndat päeva algab uus ravitsükkel, mille ajal te võtate ravimit jälle üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, millele järgneb 23 päeva ilma temosolomiidita. Enne iga ravitsükli uuritakse teie verd, et näha, kas temosolomiidi annust on tarvis kohandada.

Kui te ei ole eelnevalt keemiaravi saanud, on temosolomiidi esimeseks annuseks 200 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul („annustamispäevad”), seejärel olete te 23 päeva ilma temosolomiidita. Kui te olete varem keemiaravi saanud, on temosolomiidi esimeseks annuseks 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 5 esimese päeva jooksul ja seejärel olete te 23 päeva ilma temosolomiidita.

Sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, võib teie arst annust järgmiseks tsükliks kohandada. Iga kord, kui te alustate uut ravitsükli, veenduge selles, et te teate täpselt, kui palju ja mis tugevusega kapsleid te peate iga annustamispäev võtma ja kui mitu päeva te seda annust saate.

### **Kõik patsiendid**

Temozolomide Accord on saadaval erineva tugevusega kapslites (märgitud välispakendil mg'des). Igal tugevusel on erinevat värvi kapslikate. Sõltuvalt teie arst poolt määratud temosolomiidi annusest, peate te võibolla võtma igal ravikuuri annustamispäeval erinevaid kapsleid.

- Veenduge selles, et te teate täpselt, kui palju ja mis tugevusega kapsleid te peate iga annustamispäev võtma. Paluge arstil või apteekril see number üles kirjutada (kaasa arvatud värv).
- Veenduge, et te teate täpselt, millised on annustamise päevad.
- Enne iga uue ravitsükli algust vaadake annus koos oma arstiga üle. Mõnikord võib annus või teie võetavate kapslite segu erineda viimase tsükli omast.
- Kui te olete selle ravimi endale koju viinud ja kui te pole kindel, kuidas oma annust võtta, pöörduge enne ravitsükli alustamist juhendite saamiseks oma arsti poole. Ravimi võtmisega eksimisel võivad olla tõsised tagajärjed tervisele.

Kui teil on tunne, et Temozolomide Accord'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te võtate Temozolomide Accord'i rohkem, kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate Temozolomide Accord'i 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.



Patsientidel, kes võtavad Temozolomide Accord'i kombinatsioonis kiiritusraviga, võivad tekkida teistsugused kõrvaltoimed kui patsientidel, kes võtavad ainult temosolomiidi.

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekivad järgmised nähud:

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

Ravi temosolomiidiga võib põhjustada teatud vererakkude hulga vähenemist. See võib põhjustada verevalumite või verejooksude tekkimise sagenemist, aneemiat (punaste vererakkude vähesus), palavikku ja/või vähenenud vastupanuvõimet nakkushaiguste suhtes. Vererakkude vähenemine on tavaliselt lühiajaline, kuid 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 temosolomiidi annust vähendada või ravi katkestada.

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

#### **Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):**

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

#### **Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):**

- infektsioonid, suu infektsioonid;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või kestvalt magada;
- koordineerimise- ja tasakaaluhäired;
- keskendumisraskused, vaimse seisundi või tähelepanuvõime muutused, hajameelsus;
- pearinglus, tundlikkuse kahjustus, kipitustunne, vappumine, maitsetundlikkuse häired;
- osaline nägemise kaotus, nägemishäired, topeltnägemine, kuivad või valulikud silmad;
- kurtus, helin kõrvus, kõrvavalu;
- verehüüve kopsus või säärtes, kõrge vererõhk;
- kopsupõletik, hingeldus, bronhiit, köha, ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõhuvalu, maoärritus/kõrvetised, neelamisraskus;
- kuiv nahk, sügelus;
- lihaskahjustus, lihaskõrvaldus, lihaskahjustus;
- 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 tekkida kuni ühel inimesel 100-st):**

- 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 paistetus, 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 paistetus, 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 Accord'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik kapslite alla neelamine võib olla lastele surmav.

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

**Pudel**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpudelis.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**Kotike**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

Öelge oma apteekrile, kui te märkate mingeid 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 Accord sisaldab:**

- Toimeaine on temosolomiid.  
*Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.  
*Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.  
*Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.  
*Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.  
*Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.  
*Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid:* üks kapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.
- Teised koostisosad on:  
 kapsli sisu:  
 veevaba laktoos, kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi naatriumtärklisglükolaat, viinhape, steariinhape.  
 kapsli kest:  
*Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslid:* želatiin titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132) ja vesi.  
*Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslid:* želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja vesi.  
*Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslid:* želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja vesi.  
*Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslid:* želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132) ja vesi.  
*Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslid:* želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja vesi.  
*Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslid:* želatiin, titaandioksiid (E171) ja vesi.  
 trükitint:  
 šellak, propüleenglükool, must raudoksiid (E172) ja kaaliumhüdrosiid.

#### **Kuidas Temozolomide Accord välja näeb ja pakendi sisu**

Temozolomide Accord 5 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on roheline; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '5'.

Temozolomide Accord 20 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on kollane; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '20'.

Temozolomide Accord 100 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on roosa; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '100'.

Temozolomide Accord 140 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on sinine; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '140'.

Temozolomide Accord 180 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on kastanpruun; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '180'.

Temozolomide Accord 250 mg kõvakapslite keha on valge ja kaas on valge; kapsli kaanel on musta tindiga märgistus 'TMZ' ja kehal '250'.

Kõvakapslid on pakendatud merevaigukarva klaaspudelitesse, mis sisaldavad 5 või 20 kapslit. Karp sisaldab ühte pudelit.

Kõvakapslid on pakendatud kotikesesse, mis sisaldab 1 kapslit. Iga karp sisaldab 5 või 20 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja ja tootja:**

#### **Müügiloa hoidja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**Tootja**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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