

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 5 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 30,97 mg laktoosi.

### 20 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 18,16 mg laktoosi.

### 100 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 90,801 mg laktoosi.

### 140 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 127,121 mg laktoosi.

### 180 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 163,441 mg laktoosi.

### 250 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 227,001 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

### 5 mg kõvakapsel (kapsel)

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

#### 20 mg kõvakapsel (kapsel)

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

#### 100 mg kõvakapsel (kapsel)

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

#### 140 mg kõvakapsel (kapsel)

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

#### 180 mg kõvakapsel (kapsel)

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

#### 250 mg kõvakapsel (kapsel)

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

## **4 KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Temozolomide SUN on näidustatud:

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Temozolomide SUN tohib ordineerida ainult ajukasvajate onkoloogilise ravikogemusega arst.

Rakendada võib antiemeetilist ravi (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

#### Täiskasvanud patsiendid esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga

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

#### *Samaaegne faas*

TMZ-i 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 mitte-hematoloogilise toksilisuse kriteeriumidest. TMZ manustamist tuleb jätkata kogu 42 päeva jooksul (vajadusel kuni 49-päevase perioodi jooksul), kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

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

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

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

| Toksilisus                                                                                      | TMZ-i katkestamine <sup>a</sup>     | TMZ-i 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 mitte-hematoloogiline toksilisus (välja arvatud alopeetsia, iivelduse ja oksendamise jaoks) | CTC 2 aste                          | CTC 3 või 4 aste      |

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

### *Monoteraapia faas*

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

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

*Tabel 2. TMZ-i annuse tasemed monoteraapias*

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

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

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

<sup>a</sup>: TMZ-i annuse tasemed on kirjas tabelis 2.

<sup>b</sup>: TMZ tuleb lõpetada kui:

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

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

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

#### Eripopulatsioonid

##### *Lapsed*

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

##### *Maksa- või neerukahjustusega patsiendid*

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

##### *Eakad patsiendid*

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

#### Manustamisviis

Temozolomide SUN kõvakapslite manustamisel peab patsient olema söömata.

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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).

### Herpeetiline meningoentsefaliit

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

### *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud pneumoonia

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

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

### HBV

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

### Maksatoksilisus

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

### Maliigsused

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

### Antiemeetiline ravi

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

### *Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga täiskasvanud patsiendid*

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

### *Taastuva või progresseeruva 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, sealhulgas pikaajalist pantsütopeeniat, mille tulemuseks võib olla aplastiline aneemia, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga. Mõnedel juhtudel raskendab hinnangu andmist aplastilise aneemiaga seostatud ravimpreparaatide, sealhulgas karbamasepiini, fenütoiini ja sulfametoksasooli/trimetoprimi, samaaegne kasutamine.

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

### Lapsed

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

### Eakad patsiendid (> 70 aasta vanused)

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

### Naispatsiendid

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

### Meespatsiendid

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

### Laktoos

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

#### Fertiilses eas naised

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

#### Rasedus

Kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Prekliinilistes uuringutes, kus rotid ja küülikud said TMZ-i annuses 150 mg/m<sup>2</sup>, täheldati teratogeensust ja/või lootetoksilist toimet (vt lõik 5.3). Temozolomide SUN ei tohi rasedatele manustada. Kui on vaja kaaluda rasedusaegset kasutamist, siis tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

#### Imetamine

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

#### Meeste fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### Kliiniliste uuringute kogemus

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

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



### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

| Tabel 4. Kõrvaltoimed temosolomiidiga ravitud patsientidel |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sage:                                                      | Infektsioonid, vöötohatis, farüngiit <sup>a</sup> , suu kandidiaas                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Aeg-ajalt:                                                 | Oportunistlikud infektsioonid (sh pneumotsüsti-pneumoonia), sepsis <sup>†</sup> , herpeetiline meningoentsefaliit <sup>†</sup> , tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviiruse reaktivatsioon, B-hepatiidi viirus <sup>†</sup> , <i>herpes simplex</i> , 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, treemor                                                                                    |
| Aeg-ajalt:                                                 | Epileptiline staatus, hemipleegia, ekstrapüramidaalne häire, parosmia, kõnnaku häired, hüperesteesia, sensoorsed häired, koordinatsioonihäired                                                                                                                                                                                         |
| <b>Silma kahjustused</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sage:                                                      | Hemianoopia, hägune nägemine, nägemishäire <sup>e</sup> , nägemisvälja defekt, diploopia, silmavalu                                                                                                                                                                                                                                    |
| Aeg-ajalt:                                                 | Nägemisteravuse vähenemine, kuivsilmsus                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sage:                                                      | Kurtus <sup>f</sup> , vertiigo, tinnitus, kõrvavalu <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Aeg-ajalt:                                                 | Kuulmiskahjustus, hüperakuusia, keskkõrvapõletik                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Südame häired</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Aeg-ajalt:                                                 | Palpitatsioonid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sage:                                                      | Hemorraagia, kopsuembolism, süvaveenitromboos, hüpertensioon                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Aeg-ajalt:                                                 | Tserebraalne hemorraagia, õhetus, kuumahood                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sage:                                                   | Pneumoonia, düspnoe, sinusiit, bronhiit, köha, 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, angioödeem, multiformne erüteem, erütrodermia, 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:                                              | Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine                                                                                                                                                                                          |
| <b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>    |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sage:                                                   | Kiirituskahjustus <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                             |

<sup>a</sup> Hõlmab: farüngiit, nasofarüngeaalne 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 kõrvas

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

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

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

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

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

## Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

### *Laboratoorsed tulemused*

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

### Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

### *Laboratoorsed tulemused*

Pahaloomulise glioomi tõttu ravi saanud patsientidel esines 3. või 4. astme trombotsütopeeniat ja neutropeeniat vastavalt 19% ja 17% juhtudest. Seetõttu tuli haige hospitaliseerida ja/või ravi TMZ-ga katkestada vastavalt 8% ja 4% juhtudest. Müelosupressioon oli prognoositav (tavaliselt mõne esimese tsükli vältel, madalaima tasemega [nadiiriga] 21. päeva ja 28. päeva vahel) ning kiirelt paranev, see tähendab tavaliselt 1–2 nädala jooksul. Kumulatiivse müelosupressiooni kohta tõendeid ei leitud. Trombotsütopeeniat esinemine võib suurendada verejooksude ohtu ja neutropeeniat või leukopeeniat 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 ravitsükliks täheldati naistel 4. astme neutropeeniat (neutrofiilide koguarv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) ning trombotsütopeeniat ( $< 20 \times 10^9/l$ ) sagedamat esinemist võrreldes meestega, vastavalt 12% vs 5% ning 9% vs 3%. 400 retsidiveerunud pahaloomulise glioomiga patsiendi hulgas esines esimeses ravitsükliks 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 ravitsükliks 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) lapselapsidel 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 annustega, sealjuures suuremate annuste korral oodatavalt ägedamal kujul. Ühe patsiendi poolt manustatud üleannus 10 000 mg (ühe tsükli koguanus 5 päeva jooksul) põhjustas kõrvaltoimetena pantsütopeeniat, püreksiat, mitmete organite puudulikkust ja surma. Teatatud on ka patsientidest, kes on manustanud soovitatud annust kauem kui 5 ravipäeva (kuni 64 päeva) ning neil juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sealhulgas luuüdi supressioon kas koos infektsiooniga või ilma, mis mõnedel juhtudel oli raske ja pikaajaline ning lõppes surmaga. Üleannustamise korral on soovitatav läbi viia

hematoloogiline kontroll. Vastavalt vajadusele rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Temosolomiid on triaseen, mis läbib füsioloogilise pH-väärtuse juures kiire keemilise muundumise aktiivseks toimeaineks monometüültriasenoimidaskarboksamiidiks (*monomethyl triazenoimidazole carboxamide*, MTIC). Arvatakse, et MTIC-i 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.

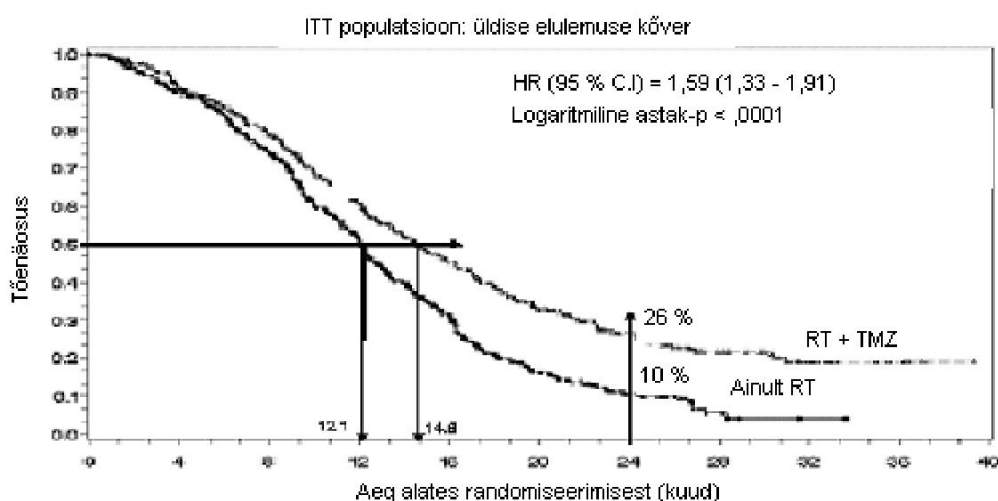
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Esmaselt diagnoositud multiformne glioblastoom

Kokku randomiseeriti 573 patsienti saama kas TMZ-i ja RT-d (n=287) või ainult RT-d (n=286). Patsiendid, kes said TMZ-i ja RT-d (RT rühm), said samal ajal TMZ-i (75 mg/m<sup>2</sup>) üks kord päevas, alustades RT esimesest päevast kuni selle viimase päevani, 42 päeva jooksul (maksimaalselt 49 päeva). Sellele järgnes 4 nädalat pärast RT lõppu monoteraapia TMZ-ga (150–200 mg/m<sup>2</sup>) iga 28-päevase tsükli 1.–5. päeval kokku kuni 6 tsükli jooksul. Kontrollrühma patsiendid said ainult RT-d. PJCP profülaktika oli vajalik nii RT kui ka TMZ-i kombineeritud ravi ajal.

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

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



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

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

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

#### Taastuv või progresseeruv pahaloomuline glioom

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

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

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

#### Taastuv anaplastiline astrotsütoom

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

#### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

TMZ hüdrolüüs subspontaanselt füsioloogilise pH tingimustes esmalt aktiivseks 3-metüül-(triaseen-1-üül)imidasool-4-karboksamiidiks (MTIC). MTIC hüdrolüüs subspontaanselt 5-amino-imidasool-4-karboksamiidiks (*5-amino-imidazole-4-carboxamide*, AIC), mis on teadaolevalt puriinide ja nukleiinhapete biosünteesi vahesaadus, ja metüülhüdrasiiniks, mis arvatakse olevat aktiivne alküleeriv ühend. MTIC-i tsütotoksilisus arvatakse esmaselt põhinevat DNA alküülimisel, peamiselt guaniini O<sup>6</sup> ja N<sup>7</sup> positsioonis. Mis puutub TMZ-i AUC-i, siis MTIC-i ja AIC-i toime on

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

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

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

### Eritumine

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

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

### Eripopulatsioonid

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

*AUC-i* väärtused lastel olid kõrgemad kui täiskasvanud patsientidel; sellele vaatamata oli nii laste kui ka täiskasvanud patsientide maksimaalseks talutavaks annuseks 1000 mg/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. Toksisuse tundlikuks indikaatoriks paistab olevat leukotsüütide ja trombotsüütide annusest sõltuv vähenemine. Rottide 6-tsüklilises uurimuses täheldati mitmeid kasvajaid, sealhulgas rinnanäärme kartsinoome, naha keratokantoomi ja basaarakulist adenoomi, samas ei täheldatud koertel läbi viidud uurimustes ei kasvajaid ega ka kasvajaalseid muutusi. Rotid paistavad TMZ-i onkogeensete toimete suhtes eriti tundlikud olevat – esimeste kasvajate esinemist

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### 5 mg kõvakapslid

##### Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

##### Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

##### Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Kollane raudoksiid (E172)

Sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

#### 20 mg kõvakapslid

##### Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

##### Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

##### Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Kollane raudoksiid (E172)

#### 100 mg kõvakapslid

##### Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

##### Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

140 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Titaandioksiid (E171)

Sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

180 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172)

250 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Laktoos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp B)

Tartaarhape

Stearhape

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak



Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### 5 mg kõvakapslid

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

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

### 20 mg kõvakapslid

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

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

### 100 mg kõvakapslid

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

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

140 mg kõvakapslid

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

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

180 mg kõvakapslid

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

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

250 mg kõvakapslid

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

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

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holland

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

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

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

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusuaruanded**

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

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

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

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

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 5 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT

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

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 20 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 20 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT

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

Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid  
Temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 100 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 100 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT

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

Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 140 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 140 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 140 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT

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

Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 180 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 180 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 180 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT

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

Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid  
temosolomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kõvakapsel sisaldab 250 mg temosolomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vaadake pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

5x1 kõvakapslit  
20x1 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

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

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

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

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

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Temozolomide SUN 250 mg

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Temozolomide SUN 250 mg kõvakapslid  
temosolomiid  
Suukaudne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

SUN Pharma logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

TÕMBA SIIT



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

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

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

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

### **Infolehe sisukord**

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

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

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

Temozolomide SUN-i kasutatakse kindlat tüüpi ajukasvajaga patsientide raviks:

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

#### **2. Mida on vaja teada enne Temozolomide SUN i võtmist**

##### **Temozolomide-SUN i ei tohi võtta**

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

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

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

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Temozolomide SUN**

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

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

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

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

Temozolomide SUN-iga ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

### **Meeste viljakus**

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Temozolomide SUN sisaldab laktoosi**

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

### **3. Kuidas Temozolomide SUN i võtta**

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

#### Annuse suurus ja ravi kestus

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

#### Esmaselt diagnoositud multiformse glioblastoomiga patsiendid

Kui olete esmase diagnoosiga patsient, toimub ravi kahefaasiliselt:

- esmalt ravi koos radioteeraapiaga (samaegne faas)
- seejärel ravi ainult Temozolomide SUN-iga (monoteeraapia faas).

Samaaegse faasi ajal määrab teie arst Temozolomide SUN-i algannuseks 75 mg/m<sup>2</sup> (tavapärane annus). Võtate seda annust igapäevaselt 42 kuni 49 päeva jooksul samaaegselt radioteeraapiaga. Temozolomide SUN-i manustamine võidakse edasi lükata või peatada, sõltuvalt vererakkude arvust ja sellest, kui hästi talute ravimit samaaegse faasi ajal.

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

Seejärel alustate monoteeraapia faasi.

Monoteeraapia faasi ajal võivad Temozolomide SUN-i annus ja manustamise viis erineda. Teie arst määrab täpse annuse. Olla võib kuni kuus raviperioodi (tsükli). Iga tsükkel kestab 28 päeva. Esialgne annus on 150 mg/m<sup>2</sup>. Võtate Temozolomide SUN-i uut annust iga tsükli puhul korra päevas esimese viie päeva jooksul („annustamispäevad”). Seejärel ei võta te Temozolomide SUN-i 23 päeva järjest. Nii saadakse 28-päevane ravitsükkel.

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

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

Ravitsükkel Temozolomide SUN-iga kestab 28 päeva.

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

Kui te ei ole varem kemoteeraapiat saanud, on Temozolomide SUN-i esialgne annus esimese viie päeva jooksul 200 mg/m<sup>2</sup> korra päevas. Kui teid on varem kemoteeraapiaga ravitud, on Temozolomide SUN-i esialgne annus esimese viie päeva jooksul 150 mg/m<sup>2</sup> korra päevas. Seejärel ei võta te Temozolomide SUN-i 23 päeva järjest. Nii saadakse 28-päevane ravitsükkel.

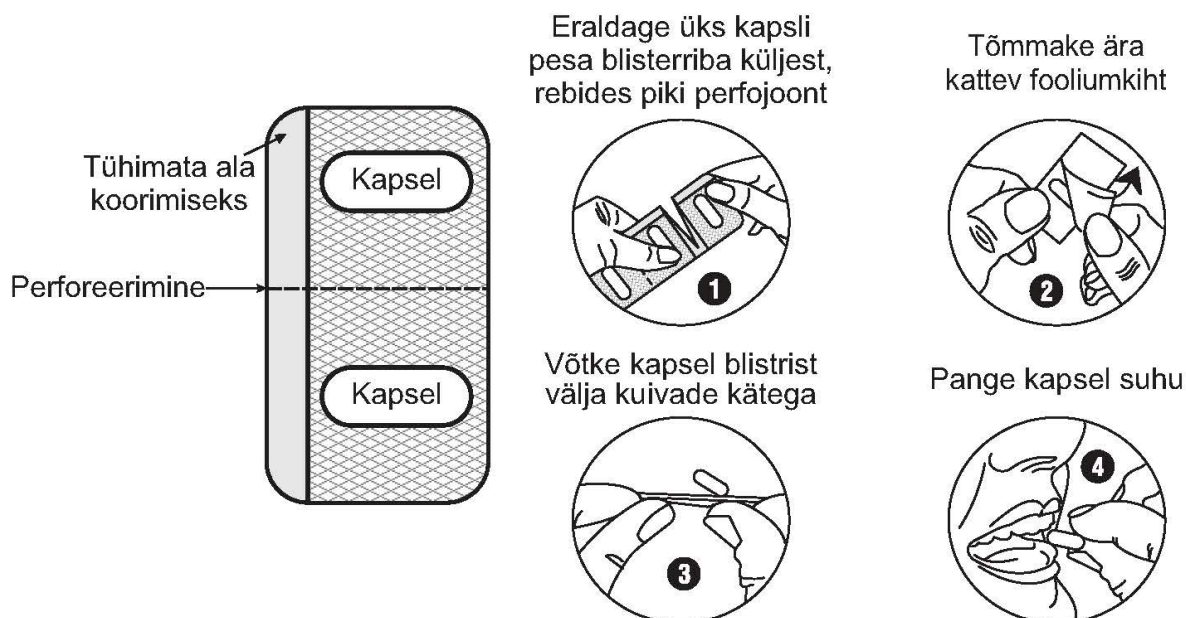
Pärast 28. päeva algab järgmine tsükkel. Võtate taaskord Temozolomide SUN-i korra päevas viie päeva jooksul ja seejärel lõpetate võtmise 23 päevaks.

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

### Kuidas Temozolomide SUN-i võtta

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

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



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

| Tugevus                                    | Märgis       |
|--------------------------------------------|--------------|
| Temozolomide SUN <b>5 mg</b> kõvakapslid   | 890 & 5 mg   |
| Temozolomide SUN <b>20 mg</b> kõvakapslid  | 891 & 20 mg  |
| Temozolomide SUN <b>100 mg</b> kõvakapslid | 892 & 100 mg |
| Temozolomide SUN <b>140 mg</b> kõvakapslid | 929 & 140 mg |
| Temozolomide SUN <b>180 mg</b> kõvakapslid | 930 & 180 mg |
| Temozolomide SUN <b>250 mg</b> kõvakapslid | 893 & 250 mg |

Peate täielikult mõistma ja meeles pidama järgmist:

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

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

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

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

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

### **Kui unustate Temozolomide SUN-i võtta**

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

Allpool on loetletud teised teatatud kõrvaltoimed:

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

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

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

- infektsioonid, suu infektsioonid, haavainfektsioonid;
- vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia);
- allergiline reaktsioon;
- veresuhkrusisalduse suurenemine;
- mäluhäired, depressioon, ärevus, segasus, võimetus uinuda või 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;
- verehüübe kopsus või säärtes, kõrge vererõhk;
- kopsupõletik, hingeldus, bronhiit, köha, ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõhuvalu, maoärritus/kõrvetised, neelamisraskus;
- kuiv nahk, sügelus;
- lihaskahjustus, lihasnõrkus, lihasvalud;
- valulikud liigesed, seljavalu;
- sage urineerimine, uriinipidamatus;
- palavik, gripilaadsed sümptomid, valu, halb enesetunne, külmetushaigus või gripp;
- vedelikupeetus, paistes jalad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;

- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- kiirituskahjustus.

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

- peaaegu infektsioon (herpeetiline meningoentsefaliit), sh surmaga lõppenud juhud;
- 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;
- palpitatsioonid (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.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## 5. Kuidas Temozolomide SUN-i säilitada

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

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Kapslite välimuse muutumisel pöörduge oma apteekri poole.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Temozolomide SUN sisaldab

- Toimeaine on temozolomiid.  
*Temozolomide SUN 5 mg kõvakapslid:* Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg temozolomiidi.

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

- Abiained on:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 5 mg kõvakapslid

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

### 20 mg kõvakapslid

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

### 100 mg kõvakapslid

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

### 140 mg kõvakapslid

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

### 180 mg kõvakapslid

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

### 250 mg kõvakapslid

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **Müügiloo hoidja ja tootja**

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



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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

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

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

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

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

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

+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

### **España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

### **France**

Sun Pharma France

31 Rue des Poissonniers

92200 Neuilly-Sur-Seine

France

Tel. +33 1 41 44 44 50

### **Italia**

Sun Pharma Italia Srl

Viale Giulio Richard, 3

20143 Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

### **Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.

ul. Idzikowskiego 16

00-710 Warszawa

Polska

Tel. +48 22 642 07 75

### **România**

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România  
Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabe allikad**

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