

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 5 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 20 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 100 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 140 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 180 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 250 mg, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 30,97 mg laktoosia.

20 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 18,16 mg laktoosia.

100 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 90,801 mg laktoosia.

140 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 127,121 mg laktoosia.

180 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 163,441 mg laktoosia.

250 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 227,001 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

5 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu vihreällä musteella. Päähän on painettu '890'. Kapselin runkoon on painettu '5 mg' ja kaksi raitaa.

20 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu keltaisella musteella. Päähän on painettu '891'. Kapselin runkoon on painettu '20 mg' ja kaksi raitaa.

100 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu vaaleanpunaisella musteella. Päähän on painettu '892'. Kapselin runkoon on painettu '100 mg' ja kaksi raitaa.

140 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu sinisellä musteella. Päähän on painettu '929'. Kapselin runkoon on painettu '140 mg' ja kaksi raitaa.

180 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu punaisella musteella. Päähän on painettu '930'. Kapselin runkoon on painettu '180 mg' ja kaksi raitaa.

250 mg kova kapseli

Kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu mustalla musteella. Päähän on painettu '893'. Kapselin runkoon on painettu '250 mg' ja kaksi raitaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Temozolomide SUN on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Temozolomide SUN-valmistetta määräävän lääkärin tulee olla perehtynyt aivokasvainten onkologiseen hoitoon.

Antimeettistä hoitoa voidaan antaa (ks.kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Samanaikainen vaihe

Temozolomidi annetaan suun kautta annoksena 75 mg/m² päivässä 42 päivän ajan samanaikaisesti fokaalisen sädehoidon kanssa (60 Gy annettuna 30 fraktiona). Annoksen pienentämistä ei suositella, mutta temozolomidin annon myöhäistämisestä tai keskeyttämisestä päätetään viikoittain hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan. Temozolomidin antamista voidaan jatkaa 42 päivän pituisen samanaikaisen vaiheen ajan, enintään 49 päivän ajan, jos kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- verihiutaleiden määrä $\geq 100 \times 10^9/l$,

- yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) ei-hematologisen toksisuuden luokka on ≤ 1 (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia ja oksentelua).

Hoidon aikana viikoittain määritetään täydellinen verenkuva. Temotsolomidin anto keskeytetään väliaikaisesti tai lopetetaan pysyvästi samanaikaisen vaiheen aikana hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuskriteerien mukaan kuten on esitetty taulukossa 1.

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

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

Monoterapiavaihe

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

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

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

<i>Taulukko 3. Temotsolomidiannoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen monoterapiahoidossa</i>		
Toksisuus	Pienennä temotsolomidi-annos yhdellä annostasolla ^a	Keskeytä temotsolomidi
Neutrofiilien absoluuttinen määrä	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
Verihiutaleiden määrä	< 50 x 10 ⁹ /l	Katso alaviite b
CTC ei-hematologinen toksisuus (lukuun ottamatta alopesiaa, pahoinvointia, oksentelua)	CTC luokka 3	CTC luokka 4 ^b

a: temotsolomidin annostasot lueteltu taulukossa 2.

b: temotsolomidi tulee keskeyttää, jos:

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Temozolomide SUN kovat kapselit annetaan ravinnotta olleelle potilaalle.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys dakarbatsiinille (DTIC).

Vakava myelosuppressio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opportunistiset infektiot ja infektioiden reaktivaatio

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

Herpeettinen meningoencefaliitti

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

Pneumocystis jirovecii-keuhkokuume

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

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

Hepatiitti B -virus

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

Maksatoksisuus

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

Maksatoksisuus voi ilmaantua useita viikkoja tai kauemminkin viimeisen temotsolomidihoidon jälkeen.

Maligniteetit

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

Antiemeehtihoito

Pahoinvointi ja oksentelu liittyvät hyvin yleisesti temotsolomidihoitoon. Antiemeettihoitoa voidaan antaa ennen temotsolomidia tai sen jälkeen.

Aikuiset potilaat, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

Potilaat, joilla on uusiutuva tai etenevä maligni gliooma:

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

Laboratorioarvot

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat)

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

Naispotilaat

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

Miespotilaat

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

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kun temotsolomidia annettiin samanaikaisesti ruuan kanssa $C_{\max}$ -arvo aleni 33 % ja AUC-arvo aleni 9 %.

Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että $C_{\max}$ -arvon muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, Temozolomide SUN ei tule antaa samanaikaisesti ruuan kanssa.

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

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

Käytettäessä temotsolomidia muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa myelosuppression todennäköisyys voi kasvaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

Imetys

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

Miesten hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokyky ja koneidenkäyttökyky saattaa huonontua temotsolomidia saavilla potilailla. Temotsolomidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn väsymyksestä ja uneliaisuudesta johtuen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

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

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

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä temotsolomidin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4. Nämä haittavaikutukset on lueteltu taulukoissa elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheyksien luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Infektiot	
Yleinen:	Infektiot, herpes zoster, nielutulehdus ^a , suun kandidiaasi
Melko harvinainen:	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien PCP), sepsis [†] , herpeettinen meningoencefaliitti [†] , sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruksen reaktivaatio, hepatiitti B -virus [†] , herpes simplex, infektion reaktivaatio, haavainfektio, maha-suolitulehdus ^b

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
Melko harvinainen:	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), sekundaariset maligniteetit mukaan lukien myeloinen leukemia
Veri ja imukudos	
Yleinen:	Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia, anemia
Melko harvinainen:	Pitkittynyt pansytopenia, aplastinen anemia [†] , pansytopenia, petekia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen reaktio
Melko harvinainen:	Anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Cushingoidi ^c
Melko harvinainen:	Diabetes insipidus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Hypokalemia, alkalisen fosfataasin lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Kiihtyneisyys, muistinmenetys, masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, mielialan horjuvuus, aistiharhat, välinpitämättömyys
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Kouristukset, hemipareesi, afasia/dysfasia, päänsärky
Yleinen:	Ataksia, heikentynyt tasapaino, heikentynyt kognitio, keskittymisvaikeudet, alentunut tajunnantaso, heitehuimaus, alentunut tuntoherkkyys, muistin heikkeneminen, neurologinen häiriö, neuropatia ^d , tuntohäiriö, uneliaisuus, puhehäiriö, makuaistin muutokset, vapina
Melko harvinainen:	Status epilepticus, toispuolihalvaus, ekstrapyramidaalinen häiriö, hajuharha, epänormaali käynti, lisääntynyt tuntoherkkyys, aistihäiriö, poikkeava koordinaatio
Silmät	
Yleinen:	Toispuoleinen näkökenttäpuutos, näön sumentuminen, näköhäiriö ^e , näkökentän häiriö, kahtena näkeminen, kipu silmässä
Melko harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen, silmien kuivuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuurous ^f , kiertoahuimaus, tinnitus, kipu korvassa ^g
Melko harvinainen:	Kuulon heikkeneminen, hyperakusia, välikorvatulehdus
Sydän	
Melko harvinainen:	Palpitaatio

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Verisuonisto	
Yleinen:	Verenvuoto, keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos, hypertensio
Melko harvinainen:	Aivoverenvuoto, punastuminen, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Keuhkokuume, hengenahdistus, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, yskä, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen:	Hengityksen vajaatoiminta [†] , interstitiaalinen keuhkokuume/keuhkokuume, keuhkofibroosi, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen:	Suutulehdus, vatsakipu ^h , dyspepsia, nielemishäiriöt
Melko harvinainen:	Vatsan pullistuminen, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ruoansulatuskanavan häiriö, peräpukamat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksan vajaatoiminta [†] , maksavaurio, maksatulehdus, kolestaasi, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Ihottuma, alopesia
Yleinen:	Eryteema, ihon kuivuminen, kutina
Melko harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, erythrodermia, ihon hilseily, valoherkkyyssreaktio, urtikaria, eksanteema, ihotulehdus, lisääntynyt hikoilu, epänormaali pigmentaatio
Tuntematon:	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Myopatia, lihasten heikkous, nivelkipu, selkäkipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Runsas virtsaaminen, virtsainkontinenssi
Melko harvinainen:	Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Verenvuoto emättimessä, menorragia, amenorrea, emätintulehdus, kipu rinnoissa, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys
Yleinen:	Kuume, influenssan kaltaiset oireet, astenia, huonovointisuus, kipu, turvotus, perifeerinen turvotus ⁱ
Melko harvinainen:	Voinnin huononeminen, vilunväreet, kasvojen turvotus, kielen värjäytyminen, janon tunne, hampaan häiriö
Tutkimukset	
Yleinen:	Maksaentsyymien kohoaminen ^j , painon aleneminen, painon lisääntyminen

<i>Taulukko 4. Haittavaikutukset temotsolomidia saavilla potilailla</i>	
Melko harvinainen:	Gamma GT-arvon kohoaminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	Sädetysvaurio ^k

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

^b Sisältää: maha-suolitulehdus, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus

^c Sisältää: cushingoidi, Cushingin oireyhtymä

^d Sisältää: neuropatia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia

^e Sisältää: näön heikkeneminen, silmän toimintahäiriö

^f Sisältää: kuurous, molemminpuolinen kuurous, neurosensorinen kuurous, toispuoleinen kuurous

^g Sisältää: korvakipu, epämiellyttävä tuntemus korvassa

^h Sisältää: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tuntemus vatsassa

ⁱ Sisältää: perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus

^j Sisältää: maksan toimintakokeiden arvojen kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen

^k Sisältää: sädetysvaurio, ihon sädetysvaurio

[†] Sisältää: kuolemaan johtaneet tapaukset

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

Laboratoriotulokset

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

Laboratoriotulokset

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

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 101 naispuolista ja 169 miespuolista koehenkilöä, joilta neutrofiilimäärien nadiiriarvot olivat saatavilla ja 110 naista ja 174 miestä, joilta oli saatavilla trombositotyytien nadiiriarvot. Naisilla oli luokan 4 neutropeniaa (ANC < 0,5 x 10⁹/l) enemmän kuin miehillä, 12 % vs 5 %, ja naisilla oli enemmän trombositopeniaa (< 20 x 10⁹/l) kuin miehillä, 9 % vs 3 % ensimmäisen hoitosyklin aikana. 400:n uusiutuvaa glioomaa sairastavan koehenkilön tiedostossa luokan 4 neutropeniaa todettiin 8 %:lla naispotilaista ja 4 %:lla miespotilaista ensimmäisen hoitosyklin aikana ja luokan 4 trombositopeniaa 8 %:lla naisista ja 3 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 288 vastikään todettua glioblastoma multiformea sairastavaa henkilöä, luokan 4 neutropeniaa havaittiin 3 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ja luokan 4 trombositopeniaa 1 %:lla naisista ja 0 %:lla miehistä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavaa temotsolomidia tutkittiin lapsipotilailla (ikä 3 - 18 vuotta), joilla oli uusiutuva aivorungon gliooma tai uusiutuva korkea-asteinen astrozytoma. Potilaat saivat päivittäisen annoksen 5 päivän ajan 28 päivän välein. Vaikka saatavilla olevat tiedot ovat vähäiset, toleranssin oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla. Temotsolomidin turvallisuutta alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

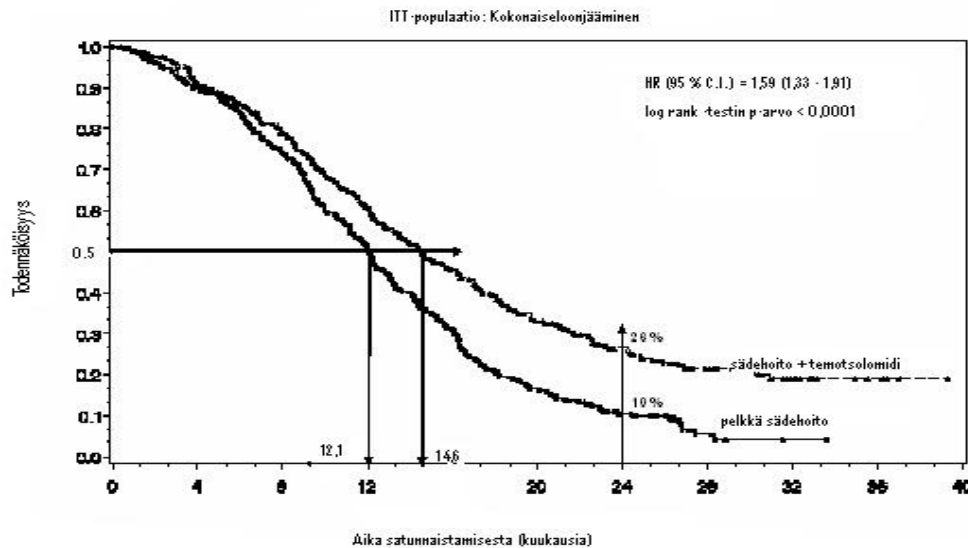
Kliininen teho ja turvallisuus

Vastikään todettu glioblastoma multiforme

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

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

Kokonaiseloönjäämisen riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 1,59 (95 % CI, HR = 1,33 – 1,91) ja log-rank-testillä $p < 0,0001$ temotsolomidiryhmän eduksi. Arvioitu todennäköisyys vähintään kahden vuoden eloonjäämiselle oli korkeampi sädehoitoa + temotsolomidia saaneiden ryhmässä (26 % vs 10 %). Temotsolomidin lisäämisellä sädehoidon yhteyteen ja sen jälkeen pelkän temotsolomidin antamisella potilaille, joilla oli vastikään todettu glioblastoma multiforme, osoitettiin saavutettavan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiseloönjääminen verrattuna pelkkään sädehoitoon (kuva 1).



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

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

Uusiutuva tai etenevä maligni gliooma

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

Satunnaistetussa aktiivi-kontrolloidussa tutkimuksessa 6 kuukauden PFS oli merkittävästi suurempi temotsolomidilla (21 %) kuin prokarbatsiinilla (8 %, khiin-neliö -testin $p = 0,008$) PFS:n mediaanin ollessa temotsolomidilla 2,89 ja prokarbatsiinilla 1,88 kuukautta (log rank -testin $p = 0,0063$). Elinajan mediaani oli 7,34 kuukautta temotsolomidilla ja vastaavasti 5,66 kuukautta prokarbatsiinilla (log rank -testin $p = 0,33$). 6 kuukauden kuluttua elossa olevien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi temotsolomidiryhmässä (60 %) kuin prokarbatsiiniryhmässä (44 %) (khiin-neliö testin $p = 0,019$). Aiemmin kemoterapiaa saaneista potilaista hyötyivät ne, joilla KPS-pistemäärä oli vähintään 80.

Tulokset neurologisen statuksen heikentymisen alkamiseen saakka kuluneesta ajasta olivat parempia

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

Uusiutuva anaplastinen astrozytoma

Prospektiivisessa faasi II:n monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin suun kautta annetun temotsolomidin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla oli anaplastisen astrozytoman ensimmäinen relapsivaihe, 46 %:lla tauti ei ollut progredionut 6 kuukauden kuluttua. Progressiottoman elinajan mediaani oli 5,4 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli 14,6 kuukautta. Keskeiseen arviointiin perustuen vaste todettiin 35 %:lla (13 täydellinen vaste ja 43 osittainen vaste) intent-to-treat (ITT) -populaatiosta, $n = 162$. Taudin todettiin stabiloituneen 43 potilaalla. Kuuden kuukauden jälkeen oli ITT-populaatiosta elossa 44 % ilman mitään tapahtumia. Elossaoloajan mediaani ilman tapahtumia oli 4,6 kuukautta. Tulos oli samanlainen kuin progressiottoman elinajan kyseessä ollessa. Sopivaa histologista populaatiota arvioitaessa tulokset tehon suhteen olivat samanlaiset. Radiologisen objektiivisen vasteen saavuttaminen tai progressiottoman tilan ylläpitäminen oli voimakkaasti yhteydessä elämänlaadun ylläpitämiseen tai paranemiseen.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Aikuispotilailla oraalisesti annettu temotsolomidi imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan jopa 20 minuutin kuluttua annosta (keskimääräinen aika 0,5 h - 1,5 h). Oraalisesti annetulla ¹⁴C-leimatulla

temotsolomidilla keskimääräinen ¹⁴C:n erittyminen ulosteisiin oli 7 päivää annon jälkeen 0,8 %, mikä osoittaa täydellistä absorboitumista.

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 1,8 tuntia. ¹⁴C:n erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten

kautta. Oraalisen annon jälkeen noin 5 - 10 % annoksesta kerääntyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana, loppu erittyy temotsolomidihappona, 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidina (AIC) tai tunnistamattomina polaarisisina metaboliitteina.

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

5 mg kova kapseli

Kapselin sisältö

Laktoosi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B)

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti

Tulostusmuste

Sellakka

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

Briljantisininen FCF alumiinivärilakka (E133)

20 mg kova kapseli

Kapselin sisältö

Laktoosi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B)

Viinihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti

Tulostusmuste

Sellakka

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

100 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Laktoosi,

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B),

Viinihappo,

Steariinihappo.

Kapselin kuori:

Gelatiini,

Titaanidioksidi (E171),

Natriumlauryylisulfaatti.

Tulostusmuste:

Sellakka,

Propyleeniglykoli,

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171).

140 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Laktoosi,

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B),

Viinihappo,

Steariinihappo.

Kapselin kuori:

Gelatiini,

Titaanidioksidi (E171),

Natriumlauryylisulfaatti.

Tulostusmuste:

Sellakka,

Propyleeniglykoli,

Titaanidioksidi (E171)
Sininen #1/briljantin sininen FCF alumiinilakka (E133).

180 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Laktoosi,
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B),
Viinihappo,
Steariinihappo.

Kapselin kuori:

Gelatiini,
Titaanidioksidi (E171),
Natriumlauryylisulfaatti.

Tulostusmuste:

Sellakka,
Propyleeniglykoli,
Punainen rautaoksidi (E172).

250 mg kova kapseli

Kapselin sisältö

Laktoosi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B)
Viinihappo
Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti

Tulostusmuste

Sellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini / alumiini –läpipainopakkauksiin (yksittäispakattu), joissa on OPA (suunnattu polyamidi)- / alumiini- / PVC (polyvinyylikloridi) -muotoilukalvo ja poistettava alumiinikansifolio, jossa on kuumasauauslakka.

Pakkauskoko: läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloihin, joissa on 5 tai 20 kovaa kapselia.

Kaikka pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisällä olevaa jauhetta ei saa päästää koskemaan ihoon tai limakalvoon. Jos Temozolomide SUN koskee ihoon tai limakalvoon, se on pestävä pois välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Potilaita on neuvottava pitämään kapselit pois lasten näkyvistä ja ulottuvilta, mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg kova kapseli

EU/1/11/697/013 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/014 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

20 mg kova kapseli

EU/1/11/697/015 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/016 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

100 mg kova kapseli

EU/1/11/697/017 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/018 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

140 mg kova kapseli

EU/1/11/697/019 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/020 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

180 mg kova kapseli

EU/1/11/697/021 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/022 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

250 mg kova kapseli

EU/1/11/697/023 (5 kapselia läpipainopakkauksessa)

EU/1/11/697/024 (20 kapselia läpipainopakkauksessa)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuu 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMIST AJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke (ks. liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin- 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 5 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/013 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/014 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 5 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 20 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti
Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/015 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/016 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 20 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 100 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/017 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/018 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 100 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 140 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/019 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/020 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 140 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 180 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti
Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/021 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/022 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 180 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVILAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Temozolomide SUN 250 mg kapseli kova
temotsolomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5x1 kova kapseli
20x1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti
Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:ssa.

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

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/697/023 (5 kovaa kapselia)
EU/1/11/697/024 (20 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Temozolomide SUN 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temozolomide SUN 250 mg kapseli kova
temotsolomidi
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUN Pharma logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA

IRROTA TÄSTÄ

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Temozolomide SUN 5 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 20 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 100 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 140 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 180 mg, kapseli, kova
Temozolomide SUN 250 mg, kapseli, kova
temotsolomidi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Temozolomide SUN on ja mihin sitä käytetään

Temozolomide SUN sisältää lääkeainetta nimeltä temotsolomidi. Se on kasvaimen kasvua ehkäisevä aine.

Temozolomide SUN käytetään hoitamaan tietynlaisten aivokasvainten hoitoon:

- aikuisille, joilla on vastikään todettu glioblastoma multiforme. Temozolomide SUN käytetään ensin yhdessä sädehoidon kanssa (hoidon samanaikainen vaihe) ja sen jälkeen yksinään (hoidon yksilääkevaihe).
- 3 vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sekä aikuisille, joilla on pahanlaatuinen gliooma, kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma. Temozolomide SUN käytetään näihin kasvaimiin, jos ne palaavat tai pahenevat vakiohoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Temozolomide SUN-valmistetta

Älä ota Temozolomide SUN-valmistetta

- jos olet allerginen temotsolomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on esiintynyt allerginen reaktio dakarbatsiiniin (syöpälääke, jota kutsutaan joskus kirjainlyhenteellä DTIC). Allergisen reaktion merkkejä ovat kutina, hengenahdistus tai hengityksen vinkuna tai kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.
- jos tiettyntyyppisten verisolujesi, kuten valkosolujen tai verihiutaleiden, määrä vähenee merkittävästi (tilaa kutsutaan myelosuppressioksi). Nämä verisolut ovat tärkeitä infektiota vastaan taistelemisessa sekä veren hyytymisessä asianmukaisesti. Lääkäri tarkistaa veresi ja varmistaa, että sinulla on tarpeeksi näitä soluja, ennen kuin aloitat hoidon.

Varoitukset ja varotoimet

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

- koska sinua pitää tarkkailla tiiviisti keuhkoinfektion vakavan muodon nimeltään *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuumeen (PCP) ilmaantumisen varalta. Jos sinulla on juuri diagnosoitu glioblastoma multiforme, saatat saada Temozolomide SUN -valmistetta 42 päivää yhdessä sädehoidon kanssa. Tässä tapauksessa lääkäri määrää myös lääkettä auttamaan tämältyyppisen keuhkokuumeen (PCP) estämisessä.
- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti B -virusinfektio. Näin siksi, että Temozolomide SUN voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen palautumisen jälleen aktiiviseksi, mikä saattaa joissain tapauksissa johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tutkii tarkasti, onko potilaassa havaittavissa merkkejä tästä infektiosta.
- jos sinulla on matala punasolu-, valkosolu- ja verihiutale määrä (anemia) tai verenhyytymisongelmia ennen hoidon aloittamista tai jos sinulle kehittyy niitä hoidon aikana: Veresi testataan usein hoidon aikana. Tällä seurataan Temozolomide SUN -valmisteen verisoluihin kohdistuvia haittavaikutuksia. Lääkäri voi päättää pienentää annosta tai keskeyttää, lopettaa tai vaihtaa hoitosi. Saatat myös tarvita muita hoitoja. Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen lopettaa Temozolomide SUN -hoito.
- koska sinulla voi olla pieni vaara muista verisolujen muutoksista, mukaan lukien leukemiasta.
- jos sinulla on pahoinvointia ja/tai oksentelua, jotka ovat erittäin yleisiä Temozolomide SUN -valmisteen haittavaikutuksia (ks. kohta 4), lääkäri voi määrätä sinulle lääkettä (pahoinvointilääkettä) estämään oksentelua.
- jos oksennat usein ennen hoitoa tai sen jälkeen, kysy lääkäriltä paras aika ottaa Temozolomide SUN -valmistetta, kunnes oksentelu on hallinnassa. Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta samana päivänä.
- jos sinulle nousee kuume tai ilmenee infektion oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.
- jos olet yli 70-vuotias, saatat olla alttiimpi infektiolle, mustelmien saamiselle tai verenvuodoille.
- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja, Temozolomide SUN -valmisteen annosta täytyy ehkä muuttaa.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Temozolomide SUN

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

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

Lopeta imetys Temozolomide SUN -hoidon ajaksi.

Miesten hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Temozolomide SUN voi väsyttää tai unettaa. Näin ollen älä aja tai käytä työkaluja tai koneita tai pyöräile, kunnes näet, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun (ks. kohta 4).

Temozolomide SUN sisältää laktoosia

Temozolomide SUN sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Temozolomide SUN-valmistetta otetaan

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

Annos ja hoidon kesto

Lääkäri määrittää Temozolomide SUN -annoksesi. Annos perustuu kokoosi (pituuteesi ja painoosi) sekä siihen, onko sinulla uusiutuva kasvain ja oletko saanut solunsalpaajahoitoa aiemmin.

Sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä (pahoinvointilääkkeitä) otettavaksi ennen Temozolomide SUN -valmistetta ja/tai sen ottamisen jälkeen, mikä estää tai hallitsee pahoinvointia ja oksentelua.

Potilaat, joilla on juuri diagnosoitu glioblastoma multiforme.

Jos sinut on juuri diagnosoitu, hoito tapahtuu kahdessa vaiheessa:

- ensin hoito yhdessä sädehoidon kanssa (samanaikainen vaihe)
- sen jälkeen hoito vain Temozolomide SUN -valmisteella (yksilääkevaihe).

Samanaikaisen vaiheen aikana lääkäri aloittaa Temozolomide SUN -hoidon annoksella 75 mg/m² (tavallinen annos). Otat tämän annoksen joka päivä 42–49 päivän ajan sädehoidon yhteydessä.

Temozolomide SUN -hoidon annoksen ottamista voidaan viivästyttää tai hoito voidaan lopettaa verenkuvasi sekä sen perusteella, miten siedät lääkettä samanaikaisen vaiheen aikana.

Kun sädehoito on päättynyt, et saa hoitoa neljään viikkoon. Tämä antaa elimistölle tilaisuuden toipua. Sitten aloitat yksilääkevaiheen.

Yksilääkevaiheen aikana Temozolomide SUN -annos ja lääkkeen ottotapa voivat vaihdella. Lääkäri määrittää tarkan annoksesi. Hoitojaksoja (syklejä) voi olla enintään kuusi. Yksi hoitjakso kestää 28 päivää. Ensimmäinen annos on 150 mg/m². Otat uuden annoksen Temozolomide SUN -valmistetta kerran vuorokaudessa hoitojakson ensimmäisten viiden päivän ajan ("annospäivät"). Sen jälkeen sinulla on 23 päivää ilman Temozolomide SUN -hoitoa. Tämä muodostaa 28 päivän hoitojakson. Päivän 28 jälkeen alkaa seuraava jakso. Otat jälleen Temozolomide SUN -valmistetta kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, mitä seuraa 23 päivää ilman Temozolomide SUN -annostasi voidaan muuttaa, myöhäistää tai se voidaan lopettaa veriarvojesi perusteella ja sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkitystä hoitosyklien aikana.

Potilaat, joilla on uusineita tai pahentuneita kasvaimia (pahanlaatuinen gliooma, kuten glioblastoma multiforme tai anaplastinen astrozytoma) ja jotka ottavat vain Temozolomide SUN -valmistetta

Temozolomide SUN -hoitjakso kestää 28 päivää.

Otat Temozolomide SUN -valmistetta vain kerran päivässä ensimmäisten viiden päivän ajan. Tämä vuorokausiannos määräytyy sen mukaan, oletko aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Jos et ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa, ensimmäinen Temozolomide SUN -annoksesi on 200 mg/m² kerran vuorokaudessa ensimmäisten viiden päivän ajan. Jos olet aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa, ensimmäinen Temozolomide SUN -annoksesi on 150 mg/m² kerran vuorokaudessa ensimmäisten viiden päivän ajan. Sen jälkeen sinulla on 23 päivää ilman Temozolomide SUN -hoitoa. Tämä muodostaa 28 päivän hoitojakson.

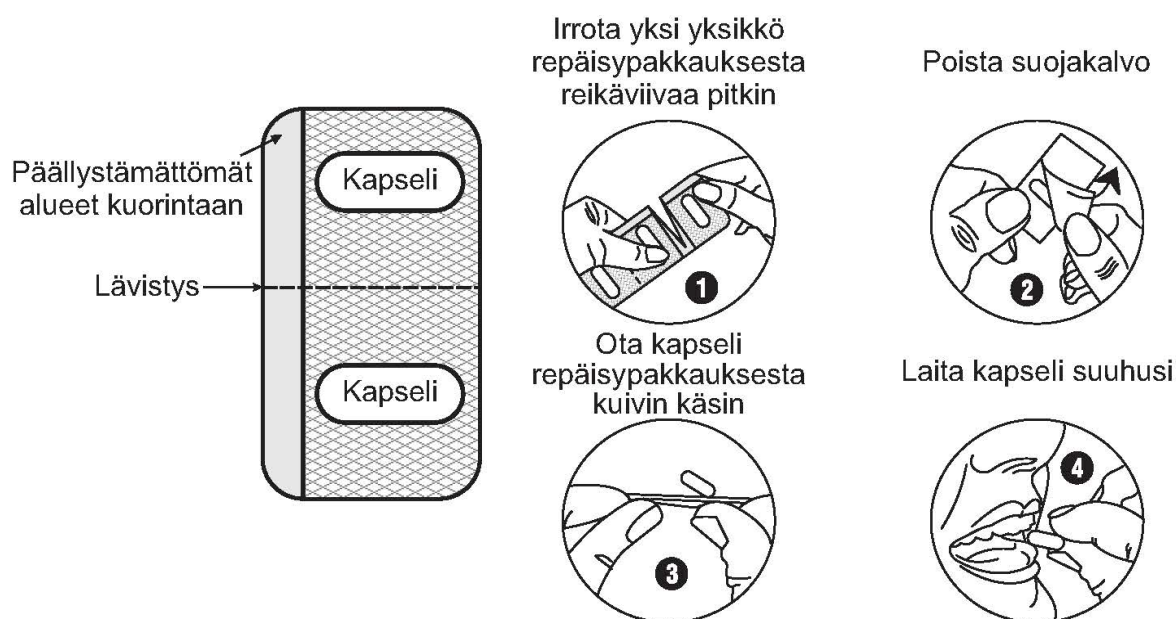
Päivän 28 jälkeen alkaa seuraava jakso. Otat jälleen Temozolomide SUN -valmistetta kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, mitä seuraa 23 päivää ilman Temozolomide SUN -hoitoa.

Ennen jokaista uutta hoitojaksoa sinulle tehdään verikokeita, joilla määritetään, täytyykö Temozolomide SUN -annosta muuttaa. Verikokeiden tulosten perusteella lääkäri voi päättää muuttaa seuraavan jakson annostasi.

Miten Temozolomide SUN otetaan

Ota sinulle määrätty Temozolomide SUN -annos kerran vuorokaudessa, mielellään samaan aikaan joka päivä.

Ota kapselit tyhjään mahaan, esimerkiksi vähintään tuntia ennen aamiaista. Niele kapseli(t) kokonaisina vesilasillisen kera. Älä avaa, murskaa tai pureskele kapseleita. Jos kapseli vahingoittuu, sen sisältöä ei saa päästää koskemaan ihoon, silmiin tai nenään. Mikäli vahingossa saat jauhetta silmiin tai nenään, huuhtelee alue vedellä.



Määrätyn annoksen mukaan sinun täytyy ehkä ottaa enemmän kuin yksi kapseli samalla kertaa. Sinun täytyy ehkä ottaa eri vahvuisia kapseleita, joista muodostuu kokonaisannos. Kunkin voimakkuuden merkinnät kapselissa ovat erilaiset (katso alla esitettyä taulukkoa).

Voimakkuus	Painatus
Temozolomide SUN 5 mg:n kovat kapselit	890 & 5 mg
Temozolomide SUN 20 mg:n kovat kapselit	891 & 20 mg
Temozolomide SUN 100 mg:n kovat kapselit	892 & 100 mg
Temozolomide SUN 140 mg:n kovat kapselit	929 & 140 mg
Temozolomide SUN 180 mg:n kovat kapselit	930 & 180 mg
Temozolomide SUN 250 mg:n kovat kapselit	893 & 250 mg

Varmista, että ymmärrät täysin seuraavat ohjeet ja muistat ne:

- jokaisena annospäivänä otettava kapselien määrä. Pyydä lääkäriä tai apteekkihenkilökuntaa kirjoittamaan se muistiin (myös kapselin merkintä).
- mitkä päivät ovat annospäiviäsi.

Tarkista annos lääkäriltä aina, kun aloitat uuden jakson, koska annos voi olla eri kuin edellisessä jaksossa.

Ota Temozolomide SUN -valmistetta aina juuri sen verran, kuin lääkäri on määrännyt. On erittäin tärkeää kysyä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma. Virheet tämän lääkkeen ottamisessa voivat aiheuttaa vakavia terveysvaikutuksia.

Jos otat enemmän Temozolomide SUN-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Temozolomide SUN -kapseleita kuin sinulle määrättiin, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat ottaa Temozolomide SUN-valmistetta -kapseleita

Ota väliin jäänyt annos mahdollisimman pian saman vuorokauden aikana. Jos väliin jääneestä annoksesta on kulunut vuorokausi, pyydä lääkäriltä neuvoa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen, ellei lääkäri käske sinua tekemään niin.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- vaikea allerginen (yliherkkyys-) reaktio (nokkosihottuma, hengityksen vinkumista tai muita hengitysvaikeuksia)
- hallitsematonta verenvuotoa
- kouristuksia
- kuumetta
- vilunväristykset
- vaikea päänsärky, joka ei lakkaa.

Temozolomide SUN -hoito voi aiheuttaa tiettyjen verisolujen määrän vähenemistä. Tämä voi aiheuttaa sinulle taipumusta saada mustelmia tai verenvuotoa, anemias (punasolujen määrän lasku), kuumetta ja alentuneen infektioiden vastustuskyvyn. Verisolujen määrän väheneminen on yleensä lyhytaikaista. Joissakin tapauksissa se voi pitkittyä ja johtaa erittäin vaikeaan anemian muotoon (aplastinen anemia). Lääkäri seuraa verenkuvaasi säännöllisesti muutosten varalta ja päättää, tarvitsetko erityishoitoa. Joissakin tapauksissa Temozolomide SUN -annostasi pienennetään tai hoito lopetetaan.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

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

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

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

- infektiot, suun infektiot, haavainfektiot
- verisolujen väheneminen (neutropenia, lymfopenia, trombosytopenia)
- allerginen reaktio
- verensokerin kohoaminen
- muistin heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus, sekavuus, nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet
- koordinaatiokyvyn ja tasapainon huononeminen
- keskittymisvaikeudet, mielentilan tai valppautason muutos, muistamattomuus
- heitehuimaus, aistien heikentyminen, pistelyn tunne, vapina, makuaistin muutokset
- osittainen näkökyvyn menetys, epänormaali näkökyky, kahtena näkeminen, kuivat tai kipeät silmät

- kuurous, korvien soiminen, korvakipu
- keuhkoveritulppa, veritulppa jaloissa, korkea verenpaine
- keuhkokuume, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, yskä, poskiontelotulehdus
- vatsakipu, vatsavaivat/närästys, nielemisvaikeudet
- ihon kuivuminen, kutina
- lihasvauriot, lihasten heikkous, lihaskivut
- nivelkipu, selkäkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsanpidätysvaikeudet
- kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, kipu, huonovointisuus, vilustuminen tai influenssa
- nesteen kertyminen, jalkojen turvotus
- maksaentsyymien kohoaminen
- painon aleneminen tai lisääntyminen
- säteilyvaurio.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisiamahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Temozolomide SUN-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytettävä mielellään lukitussa kaapissa. Valmisteen nieleminen tahattomasti voi johtaa lapsen kuolemaan.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim. tai EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa säilyttää yli 25 °C:ssa.

Kerro apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset muutoksia kapsleiden ulkonäössä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Temozolomide SUN sisältää

- Vaikuttava aine on temotsolomidi.
Temozolomide SUN 5 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 5 mg temotsolomidia.
Temozolomide SUN 20 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 20 mg temotsolomidia.
Temozolomide SUN 100 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 100 mg temotsolomidia.
Temozolomide SUN 140 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 140 mg temotsolomidia.
Temozolomide SUN 180 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 180 mg temotsolomidia.
Temozolomide SUN 250 mg, kapseli, kova: Yksi kova kapseli sisältää 250 mg temotsolomidia.
- Muut aineet ovat:
kapselin sisältö: laktoosi, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B), viinihappo, steariinihappo (ks. kohta 2 ”Temozolomide SUN sisältää laktoosia”)
kapselin kuori: gelatiini, titaanidioksidi (E171), natriumlauryylisulfaatti
tulostusmuste:
Temozolomide SUN 5 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, keltainen rautaoksidi (E172), sininen #1/briljantin sininen FCF alumiinilakka (E133).
Temozolomide SUN 20 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, keltainen rautaoksidi (E172).
Temozolomide SUN 100 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171).
Temozolomide SUN 140 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, titaanidioksidi (E171), sininen #1/briljantin sininen FCF alumiinilakka (E133).
Temozolomide SUN 180 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, punainen rautaoksidi (E172).
Temozolomide SUN 250 mg, kapseli, kova: sellakka, propeeniglykoli, musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

5 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 5 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu vihreällä musteella. Päähän on painettu ‘890’. Kapselin runkoon on painettu ‘5 mg’ ja kaksi raitaa.

20 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 20 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu keltaisella musteella. Päähän on painettu ‘891’. Kapselin runkoon on painettu ‘20 mg’ ja kaksi raitaa.

100 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 100 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu vaaleanpunaisella musteella. Päähän on painettu ‘892’. Kapselin runkoon on painettu ‘100 mg’ ja kaksi raitaa.

140 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 140 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu sinisellä musteella. Päähän on painettu ‘929’. Kapselin runkoon on painettu ‘140 mg’ ja kaksi raitaa.

180 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 180 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu punaisella musteella. Päähän on painettu '930'. Kapselin runkoon on painettu '180 mg' ja kaksi raitaa.

250 mg kova kapseli

Temozolomide SUN 250 mg:n kovia gelatiinikapseleita, valkoinen läpinäkymätön pää ja kapselin runko, teksti painettu mustalla musteella. Päähän on painettu '893'. Kapselin runkoon on painettu '250 mg' ja kaksi raitaa.

Kovat kapselit ovat läpipainopakkauksissa, joissa on 5 kapselia. 20 kapselin pakkauksissa pahvikotelo sisältää 4 viiden kapselin läpipainopakkausta.

Kaikka pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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