Dan id-dokument huwa l-informazzjoni approvata tal-prodott għal Temodal, bil-bidliet mill-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni tal-prodott (EMEA/H/C/000229/N/0104) ssorveljati.

Għal aktar informazzjoni, ara l-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/temodal>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 5 mg kapsuli ibsin

Temodal 20 mg kapsuli ibsin

Temodal 100 mg kapsuli ibsin

Temodal 140 mg kapsuli ibsin

Temodal 180 mg kapsuli ibsin

Temodal 250 mg kapsuli ibsin

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 132.8mganhydrous lactose.

20 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 182.2mganhydrous lactose.

100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 175.7mganhydrous lactose.

140 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 246mganhydrous lactose.

180 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 180 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 316.3mganhydrous lactose.

250 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta’ temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 154.3mganhydrous lactose.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

5 mg kapsula iebsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka, b’għatu opak aħdar, u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata b’“5 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

20 mg kapsula iebsa (kapsula)

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka, b’għatu opak isfar, u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata bi “20 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

100 mg kapsula iebsa (kapsula)

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka, b’għatu opak roża, u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata b’“100 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

140 mg kapsula iebsa (kapsula)

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka, b’għatu blu, u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata b’“140 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

180 mg kapsula iebsa (kapsula)

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka, b’għatu opak oranġjo, u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata b’“180 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

250 mg kapsula iebsa (kapsula)

Il-kapsuli ibsin għandhom naħa bajda opaka u għatu opak u ttimbrati b’linka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b’“TEMODAL”. In-naħa l-oħra hija ttimbrata b’“250 mg”, il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ strixxi.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Temodal huwa indikat għall-kura ta’:

* pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kemm ġiet iddijanjostikata flimkien ma’ radjuterapija (RT) u wara bħala monoterapija
* tfal minn tliet snin ’il fuq, adolexxenti, u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astroċitoma anaplastika, li jerġgħu jirkadu jew ikollhom avvanz tal-marda wara li tkun ingħatat terapija standard.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Temodal għandu jiġi preskritt biss minn tobba b’esperjenza fil-kura onkoloġika ta’ tumuri tal-moħħ.

Kura anti-emetika tista’ tingħata (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

*Pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanjostikati bi glioblastoma multiforme*

Temodal jingħata flimkien ma’ radjuterapija fokali (fażi konkomitanti) segwit b’mhux aktar minn 6 ċikli b’monoterapiji ta’ temozolomide (TMZ) (fażi ta’ monoterapija).

*Fażi meta jingħataw flimkien*

TMZ jingħata mill-ħalq b’doża ta’ 75 mg/m2 kuljum għal 42 jum flimkien ma’ radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-dożi, iżda ttardjar jew waqfien tal-għoti ta’ TMZ għandu jiġi deċiż kull ġimgħa skont kriterji ta’ tossiċità ematoloġika u dik mhux ematoloġika. L-għoti ta’ TMZ jista’ jitkompla fil-perijodu ta’ 42 jum meta jkunu qed jingħataw flimkien (sa 49 jum) jekk jintlaħqu l-kundizzjonijiet kollha li ġejjin:

* għadd assolut tan-newtrofili (ANC) ≥ 1.5 x 109/l
* għadd tat-tromboċiti ≥ 100 x 109/l
* tossiċità mhux ematoloġika ta’ kriterju komuni tat-tossiċità (CTC) ta’ ≤ Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ u rimettar).

Waqt il-kura, l-għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb kull ġimgħa. L-għoti ta’ TMZ għandu jitwaqqaf għal xi żmien jew għal kollox waqt il-fażi meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta’ tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher f’Tabella 1**.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 1. It-twaqqif momentanju jew definit tad-dożi ta’ TMZ*  *meta jkunu qed jingħataw flimkien ir-radjuterapija u TMZ* | | |
| Tossiċità | Twaqqif momentanju ta’ TMZ a | Twaqqif definit ta’ TMZ |
| Għadd assolut tan-newtrofili | ≥ 0.5 u < 1.5 x 109/l | < 0.5 x 109/l |
| Għadd tat-tromboċiti | ≥ 10 u < 100 x 109/l | < 10 x 109/l |
| Tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) | CTC Grad 2 | CTC Grad 3 u 4 |

a: Il-kura b’TMZ mogħti b’mod konkomitanti tista’ titkompla meta jintlaħqu dawn il-kondizzjonijiet kollha li ġejjin: għadd assolut tan-newtrofili ≥ 1.5 x 109/l; għadd tat-tromboċiti ≥ 100 x 109/l; tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC ta’ ≤ Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar).

*Fażi ta’ Monoterapija*

Erba’ ġimgħat wara li ntemmet il-fażi konkomitanti ta’ TMZ + RT, TMZ ikompli jingħata sa 6 ċikli ta’ kura b’monoterapija. Id-doża f’Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta’ Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika CTC għal Ċiklu 1 huwa Grad ≤ 2 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ u rimettar), jekk l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC) jkun ≥ 1.5 x 109/l, u l-għadd tat-tromboċiti jkun ≥ 100 x 109/l. Jekk id-doża ma tkunx ġiet miżjuda ma’ Ċiklu 2, m’għandux ikun hemm żieda fid-doża fiċ-ċikli ta’ wara. Ladarba d-doża tkun ġiet miżjuda, tinżamm għal 200 mg/m2 kuljum fl-ewwel 5 ijiem ta’ kull ċiklu li jkun imiss ħlief jekk isseħħ tossiċità. It-tnaqqis u t-twaqqif tad-dożi waqt il-fażi ta’ monoterapija għandhom isiru skond f’Tabelli 2 u 3.

Waqt il-kura, l-għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb f’Jum 22 (21 jum wara l-ewwel doża ta’ TMZ). Id-doża għandha titnaqqas jew l-għoti jitwaqqaf skont Tabella 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta’ TMZ għall-kura bħala monoterapija* | | |
| Livell tad-doża | Doża ta’ TMZ (mg/m2/jum) | Kummenti |
| –1 | 100 | Tnaqqis għal tossiċità li kienet seħħet qabel |
| 0 | 150 | Doża waqt Ċiklu 1 |
| 1 | 200 | Dożi waqt Ċikli 2‑6 jekk ma jkunx hemm tossiċità |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 3. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta’ Temodal waqt kura b’monoterapija* | | |
| Tossiċità | Naqqas TMZ b’livell ta’ doża 1a | Waqqaf TMZ |
| Għadd assolut tan-newtrofili | < 1.0 x 109/l | Ara n-nota b ta’ taħt |
| Għadd tat-tromboċiti | < 50 x 109/l | Ara n-nota b ta’ taħt |
| Tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) | CTC Grad 3 | CTC Grad 4b |
| a: Livelli tad-doża ta’ TMZ huma elenkati f’Tabella 2.  b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:   * Livell tad-doża -1 (100 mg/m2) jibqa jirriżulta f’tossiċità inaċċettabbli * L-istess tossiċità mhux ematoloġika ta’ Grad 3 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) terġa tiġri wara tnaqqis fid-doża | | |

*Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin ’il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva:*

Ċiklu ta’ kura jikkonsisti fi 28 jum. F’pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittieħed mill-ħalq f’doża ta’ 200 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta’ waqfien mill-kura (total ta’ 28 jum). F’pazjenti li qabel kienu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m2 darba kuljum, li tkun miżjuda fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m2 kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Popolazzjoni pedjatrika*

F’pazjenti ta’ 3 snin jew akbar, TMZ jintuża biss f’każ ta’ glijoma malinna rikurrenti jew progressiva. L-esperjenza f’dawn it-tfal hija limitata ħafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ TMZ fit-tfal ta’ taħt it-3 snin ma ġewx determinati s’issa. Dejta mhux disponibbli.

*Pazjenti b’indeboliment epatiku jew renali*

Il-farmakokinetika ta’ TMZ kienet kumparabbli f'pazjenti b’funzjoni epatika normali u f’dawk b’indeboliment epatiku ħafif jew moderat. M’hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-għoti ta’ TMZ f’pazjenti b’indeboliment epatiku serju (Child’s Class C) jew b’indeboliment renali. Ibbażat fuq il-karatteristiċi tal-farmakokinetika ta’ TMZ, tnaqqis fid-doża x’aktarx li ma jkunx meħtieġ f’pazjenti b’indeboliment epatiku serju jew kwalunkwe grad ta’ indeboliment renali. Madankollu, attenzjoni hi meħtieġa meta TMZ jingħata f’dawn il-pazjenti.

*Pazjenti anzjani*

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti ta’ età bejn 19‑78 sena, it-tneħħija ta’ TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtropenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Temodal kapsuli ibsin għandhom jittieħdu meta wieħed ikun sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ ma’ tazza ilma u m’għandhomx jiftħuhom jew jomgħoduhom.

Jekk ir-rimettar iseħħ wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m’għandhiex tingħata dakinhar.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieћed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal dacarbazine (DTIC).

Majelosoppressjoni severa (ara sezzjoni 4.4).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Infezzjonijiet opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjonijiet*

Ġew osservati infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pnewmonja kkawżata minn Pneumocystis jirovecii) u attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjonijiet (bħal HBV, CMV) waqt il-kura b’TMZ (ara sezzjoni 4.8).

*Meningoenċefalite ħerpetika*

Fʼkażijiet taʼ wara t-tqegħid fis-suq, kienet osservata meningoenċefalite ħerpetika (inklużi każijiet fatali) f'pazjenti li kienu qed jingħataw TMZ fʼkombinazzjoni maʼ radjuterapija, inklużi każijiet ta' għoti konkomitanti taʼ sterojdi.

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

Pazjenti li ngħataw TMZ flimkien ma’ RT fi prova gwida għall-iskeda mtawla ta’ 42 jum intwerew li kellhom riskju partikolari li taqbadhom pulmonite b’ *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Għalhekk, hija meħtieġa profilassi kontra PCP għall-pazjenti kollha li jkunu qegħdin jirċievu TMZ flimkien ma’ RT għall-kors ta’ 42 jum (b’massimu ta’ 49 jum), irrispettivament mill-għadd tal-limfoċiti. Jekk isseħħ limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejjin bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad ≤ 1.

Jista’ jkun hemm aktar każijiet ta’ PCP meta TMZ jingħata għal kors itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li qed jirċievu TMZ, l-aktar dawk li qed jirċievu sterojdi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-PCP, ikun xi jkun il-kors. Każijiet ta’ insuffiċjenza respiratorja fatali kienu rrappurtati f’pazjenti li jużaw TMZ, speċjalment flimkien ma’ dexamethasone jew sterojdi oħrajn.

HBV

Kienet irrappurtata epatite minħabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*), li f’xi każijiet wasslet għall-mewt. Għandhom jiġu kkonsultati esperti fuq mard tal-fwied qabel tinbeda l-kura f’pazjenti b’seroloġija pożittiva għall-epatite B (inkluż dawk b’mard attiv). Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati kif xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrappurtata f’pazjenti kkurati b’TMZ (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi għandhom isiru qabel il-bidu tal-kura. Jekk dawn ma jkunux normali, it-tobba għandhom jistmaw il-benefiċċju u r-riskju qabel ma jibdew temozolomide, inkluża l-possibbiltà ta’ insuffiċjenza fatali tal-fwied. Għall-pazjenti fuq ċiklu ta’ kura ta’ 42 jum it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti f’nofs dan iċ-ċiklu. Għall-pazjenti kollha, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati wara kull ċiklu ta’ kura. Għall-pazjenti b’anormalitajiet sinifikanti fil-funzjoni tal-fwied, it-tobba għandhom jistmaw il-benefiċċju u r-riskju li jkomplu l-kura. Tossiċità fil-fwied tista’ sseħħ diversi ġimgħat jew aktar wara l-aħħar kura b’temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet ta’ sindrome majelodisplastika u tumuri sekondarji, inkluża lewkimja majelojde kienu irrappurtati b’mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Terapija kontra t-tqalligħ

Dardir u rimettar iseħħu b’mod komuni ħafna b’TMZ.

Terapija kontra t-tqalligħ tista’ tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

*Pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme* *li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

Kura biex tilqa’ għat-tqalligħ hija rrakkomandata qabel l-ewwel doża tal-fażi konkomitanti u hija rrakkomandata ħafna waqt il-fazi b’monoterapija.

*Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva*

Pazjenti li fiċ-ċikli ta’ kura li ngħataw qabel irrimettew ħafna (Grad 3 jew 4) jista’ jkollhom bżonn kura kontra t-tqalligħ.

Parametri tal-laboratorju

Pazjenti kkurati b’TMZ jista’ jkollhom majelosoppressjoni, inkluż panċitopenija għal tul ta’ żmien, li tista’ twassal għal anemija aplastika, li f’xi każijiet kellha riżultat fatali. F’xi każijiet, esponiment fl-istess ħin għal prodotti mediċinali assoċjati ma’ anemija aplastika, inkluż carbamazepine, phenytoin, u sulfamethoxazole/trimethoprim, jikkumplika l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, dawn il-parametri tal-laboratorji li ġejjin iridu jintlaħqu: ANC ≥ 1.5 x 109/l u għadd tal-plejtlets ≥ 100 x 109/l. Għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb fit-22 jum (21 jum wara l-ewwel doża) jew sa 48 siegħa minn dak il-jum, u kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun >1.5 x 109/l u l-għadd tal-plejtlets ikun >100 x 109/l. Jekk l-ANC jaqa’ għal < 1.0 x 109/l jew l-għadd tal-plejtlets ikun < 50 x 109/l waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jmiss għandu jitnaqqas b’livell wieħed ta’ doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doża jinkludu 100 mg/m2, 150 mg/m2, u 200 mg/m2. L-inqas doża rrikkmandata hija ta’ 100 mg/m2.

Popolazzjoni pedjatrika

M’hemmx esperjenza klinika bl-użu ta’ TMZ fi tfal li għandhom inqas minn 3 snin. Esperjenza fi tfal akbar u adolexxenti hija limitata ħafna (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Pazjenti anzjani (>70 sena)

Pazjenti anzjani jidhru li huma f'riskju akbar li jkollhom newtropenija u tromboċitopenija, meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar. Għalhekk, attenzjoni speċjali trid tingħata meta TMZ jingħata lill-pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt li jkunu qed jirċievu TMZ, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Pazjenti rġiel

Irġiel li qed ikunu ttrattati b’TMZ huma kunsiljati biex ma jkollhomx tfal sa mill-anqas 3 xhur wara li jkunu irċievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni ta’ l-isperma qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta’ lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m’għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull kapsula, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Fi studju separat ta’ fażi I, l-għoti ta’ TMZ ma’ ranitidine ma bidilx il-grad ta’ assorbiment ta’ temozolomide jew l-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-għoti ta’ TMZ mal-ikel irriżulta fi tnaqqis ta’ 33 % fis-Cmax u fi tnaqqis ta’ 9 % fl-erja taħt il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f’Cmax huwa klinikament sinifikanti, TMZ għandu jittieħed mingħajr ikel.

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta’ fażi II, l-għoti flimkien ta’ dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta’ l-H2, jew phenobarbital ma biddlux it-tneħħija ta’ TMZ. L-għoti flimkien ma’ valproic acid kien assoċjat ma’ tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fit-tneħħija ta’ TMZ.

Ma saru l-ebda studji biex jiddeterminaw l-effett ta’ TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta’ prodotti mediċinali oħra. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metaboliżmu tal-fwied u ma tantx jeħel mal-proteini tad-demm, x’aktarx li ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta’ prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta’ TMZ flimkien ma’ sustanzi majelosoppressivi oħra jista’ jżid il-possibilità ta’ majelosoppressjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx dejta dwar nisa tqal. Fi studji ta’ qabel l-użu kliniku fuq firien u fniek li kienu qed jirċievu 150 mg/m2 TMZ, intwerew teratoġeniċità u/jew effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Temodal m’għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk TMZ jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għalhekk, it-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt il-kura b’TMZ.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt li jkunu qed jieħdu TMZ, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Fertilità tar-raġel

TMZ jista’ jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li qed ikunu ttrattati għandhom jużaw miżuri effettivi ta’ kontraċezzjoni u jkunu kkunsiljati biex ma jkollhomx tfal sa mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni ta’ l-isperma qabel il-kura minħabba l-possibbiltà ta’ infertilità irreversibbli minħabba t-terapija b’TMZ.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

TMZ għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni minħabba għeja kbira u ngħas (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Esperjenza mill-provi kliniċi

F’pazjenti ttrattati b’TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, uġigħ ta’ ras, għeja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew rrappurtati b’mod komuni; il-frekwenza ta’ sejbiet tal-laboratorju ta’ Grad 3‑4 hija ppreżentata wara Tabella 4.

Għall-pazjenti bi glijoma rikurrenti jew progressiva, nawsja, (43 %) u rimettar (36 %) ġeneralment kienu ta’ Grad 1 jew 2 (0 – 5 episodji ta’ rimettar f’24 siegħa) u jew għaddew mingħajr trattament jew ġew ikkontrollati malajr b’terapija antiemetika standard. L-inċidenza ta’ nawsja u rimettar severi kienet ta’ 4 %.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi miġbura f’tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrappurtati minn użu ta’ TMZ wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f’Tabella 4. Dawn ir-reazzjonijiet huma klassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-gruppi tal-frekwenza huma mqassma skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); Rari ħafna (<1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

| *Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f’pazjenti ttrattati b’temozolomide* | |
| --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | |
| Komuni: | Infezzjonijiet, herpes zoster, farinġitea, kandidjażi fil-ħalq |
| Mhux komuni: | Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis†, meningoenċefalite erpetika†, infezzjoni b’CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta’ CMV, virus tal-epatite B†, herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjoni, infezzjoni f’ferita, gastroenteriteb |
| **Neplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati** | |
| Mhux komuni: | Sindrome mijelodisplastiku (MDS - *myelodysplastic syndrome*), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | |
| Komuni: | Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija |
| Mhux komuni: | Panċitopenija li tieħu fit-tul, anemija aplastika†, panċitopenija, petekje |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | |
| Komuni: | Reazzjoni allerġika |
| Mhux komuni: | Anafilassi |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | |
| Komuni: | Cushingoidc |
| Mhux komuni: | Dijabete insipidus |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | |
| Komuni ħafna: | Anoreksja |
| Komuni: | Ipergliċemija |
| Mhux komuni: | Ipokalimja, żieda fl-alkaline phosphatase |
| **Disturbi psikjatriċi** | |
| Komuni: | Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja |
| Mhux komuni: | Disturb fl-imġiba, burdata tinbidel malajr, alluċinazzjoni, apatija |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | |
| Komuni ħafna: | Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġigħ ta’ ras |
| Komuni: | Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newroloġiku, newropatijad, parestesija, ħedla ta’ ngħas. disturb fit-taħdit, taħsir tat-togħma, rogħda |
| Mhux komuni: | Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali |
| **Disturbi fl-għajnejn** | |
| Komuni: | Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vistae, difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġigħ fl-għajn |
| Mhux komuni: | Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, għajnejn xotti |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | |
| Komuni: | Truxijaf, vertiġini, tinnitus, uġigħ fil-widnag |
| Mhux komuni: | Indeboliment fis-smigħ, iperakużi, otite medja |
| **Disturbi fil-qalb** | |
| Mhux komuni: | Palpitazzjoni |
| **Disturbi vaskulari** | |
| Komuni: | Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombożi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja |
| Mhux komuni: | Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta’ sħana |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | |
| Komuni: | Pulmonite, qtugħ ta’ nifs, sinożite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat tan-nifs |
| Mhux komuni: | Insuffiċjenza respiratorja†, pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrożi fil-pulmun, konġestjoni fl-imnieħer |
| **Disturbi gastrointestinali** | |
| Komuni ħafna: | Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar |
| Komuni: | Stomatite, uġigħ fl-addomeh, dispepsja, disfaġja |
| Mhux komuni: | Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, ħalq xott |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | |
| Mhux komuni: | Insuffiċjenza tal-fwied†, ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | |
| Komuni ħafna: | Raxx, alopeċja |
| Komuni: | Eritema, ġilda xotta, ħakk |
| Mhux komuni: | Nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta’ Stevens-Johnson, anġjoedima, eritema multiforme, eritroderma, il-ġilda taqa’ qxur qxur, reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, żieda fil-ħruġ tal-għaraq, pigmentazzjoni mhux normali |
| Mhux magħrufa: | Reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) |
| **Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | |
| Komuni: | Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fid-dahar, uġigħ muskoluskeletriku, mijalġja |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | |
| Komuni: | Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina |
| Mhux komuni: | Disurja |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** | |
| Mhux komuni: | Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaġinite, uġigħ fis-sider, impotenza |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | |
| Komuni ħafna: | Għeja |
| Komuni: | Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta’ mard, uġigħ, edima, edima periferalii |
| Mhux komuni: | Aggravar tal-kondizzjoni, rogħda esaġerata flimkien ma’ deni u tkexkix ta’ bard, edima fil-wiċċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien |
| **Investigazzjonijiet** | |
| Komuni: | Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwiedj, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż |
| Mhux komuni: | Żieda ta’ gamma-glutamyltransferase |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | |
| Komuni: | Korriment ikkawżat minn radjazzjonik |
| a Tinkludi farniġite, farinġite tal-imnieħer u l-farinġi, farinġite kkawżata minn Streptokokki  b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus  c Jinkludi cushingoid, sindrome ta’ Cushing  d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polinewropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja  e Jinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-għajnejn  f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali  g Jinkludi uġigħ fil-widna, skumdità fil-widna  h Jinkludi uġigħ fl-addome, uġigħ fil-parti t’isfel tal-addome, uġigħ fin-naħa ta’ fuq tal-addome, skumdità fl-addome  i Tinkludi edima periferali, nefħa periferali  j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied  k Jinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni  † Inklużi każijiet b’riżultat fatali | |

*Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

*Riżultati tal-laboratorju*

Kienet osservata majelosuppressjoni (newtropenija u tromboċitopenija), li hija magħrufa bħala tossiċità li tillimita d-doża għal ħafna sustanzi ċitotossiċi, inkluż TMZ. Meta l-anormalitajiet tal-laboratorju u l-avvenimenti avversi kienu kkombinati tul il-fażijiet ta’ kura konkomitanti u dik bħala monoterapija, kienu osservati anormalitajiet ta’ Grad 3 jew ta’ Grad 4 fin-newtrofili, inklużi avvenimenti newtropeniċi, fi 8% tal-pazjenti. Anormalitajiet ta’ Grad 3 jew ta’ Grad 4 fit-tromboċiti, inklużi effetti tromboċitopeniċi, dehru f’14 % tal-pazjenti li ngħataw TMZ.

*Glijoma malinna rekurrenti jew progressiva*

*Riżultati tal-laboratorju*

Tromboċitopenija u newtropenija ta’ Grad 3 jew 4 seħħew f’19 % u 17 %, rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Minħabba f’hekk kellhom jittieħdu l-isptar u/jew kellu jitwaqqaf TMZ f’8 % u 4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni setgħet tkun imbassra (normalment fl-ewwel ftit ċikli, bl-aktar punt baxx ma’ jum 21 u jum 28), u l-irkupru kien mg ħaġġel, normalment fi żmien 1‑2 ġimgħat. Ma kienx hemm sinjali ta’ majelosuppressjoni kumulattiva. It-tromboċitopenija żżid ir-riskju ta’ emorraġija, u meta jkun hemm newtropenija jew lewkopenija jkun hemm riskju akbar ta’ infezzjoni.

*Sess*

F’analiżi bil-farmakokinetiċi ta’popolazzjoni fl-esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 mara u 174 raġel li għalihom il-valuri l-aktar baxxi tal-plejtlets kienu disponibbli. Kien hemm rati ogħla ta’ newtropenija ta’ Grad 4 (ANC < 0.5 x 109/l), 12 % *vs* 5 %, u tromboċitopenija (< 20 x 109/l), 9 % *vs* 3 % fin-nisa *vs* l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. F’set ta’ dejta għal glijoma b’400 individwu, newtropenija ta’ Grad 4 seħħet fi 8 % tan-nisa *vs* 4 % ta’ l-irġiel u tromboċitopenija ta’ Grad 4 fi 8 % tan-nisa *vs* 3 % ta’ l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Fi studju b’288 individwu bi *glioblastoma multiforme* li għadha kif ġiet iddijanjostikata, newtropenija ta’ Grad 4 seħħet fi 3 % tan-nisa *vs* 0 % tal-irġiel u tromboċitopenija ta’ Grad 4 seħħet f’1 % tan-nisa *vs* 0 % tal-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ mill-ħalq ġie studjat f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ 3-18-il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew astroċitoma rikorrenti ta’ grad għoli, f’kors fejn ingħata kuljum għal 5 ijiem kull 28 jum. Għalkemm id-dejta hija limitata, it-tolleranza fit-tfal hija mistennija li tkun l-istess bħal dik fl-adulti. Is-sigurtà ta’ TMZ fi tfal ta’ taħt it-3 snin għadha ma ġietx stabbilita.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Dożi ta’ 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m2 (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f’pazjenti. Kien hemm limitazzjoni tad-doża minħabba tossiċita` ematoloġika li kienet irrappurtata ma’ kwalunkwe doża iżda hu mistenni li tkun aktar serja b’dożi aktar qawwija. Doża eċċessiva ta’ 10,000 mg (doża totali f’ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittieħdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu panċitopenija, deni, kollass ta’ diversi organi u mewt. Hemm rapporti ta’ pazjenti li ħadu d-doża rrakkomandata għal aktar mill-5 ijiem tat-trattament (sa 64 jum) b’effetti avversi rrappurtati li jinkludu soppressjoni tal-mudullun, b’infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, f’xi każijiet li kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta’ doża eċċessiva, evalwazzjoni ematoloġika hija meħtieġa. Miżuri ta' appoġġ għandhom ikunu pprovduti kif meħtieġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi – *alkylating* agents oħra, kodiċi ATC L01A X03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Temozolomide huwa triazene, li fil-pH fiżjoloġiku jinbidel malajr f’sustanza attiva monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC). Huwa maħsub li ċ-ċitotossiċità ta’ monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation f’pożizzjoni O6 ta’ guanine, b’*alkylation* addizzjonali li sseħħ ukoll f’pożizzjoni N7. Ġrieħi ċitotossiċi li jiżviluppaw sussegwentement huma maħsuba li jinvolvu t-tiswija anormali tal-*methyl adduct*.

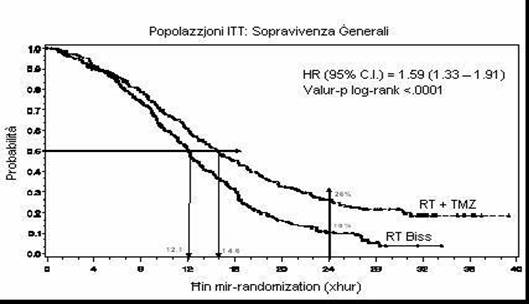
Effikaċja klinika u sigurtà

*Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

Total ta’ 573 pazjent ġew randomised biex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta’ TMZ + RT irċevew flimkien TMZ (75 mg/m2) darba kuljum, bdew fl-ewwel jum ta’ RT sa l-aħħar jum ta’ RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b’monoterapija ta’ TMZ (150 – 200 mg/m2) f’Jiem 1 – 5 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum sa 6 ċikli, bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet r-RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT biss. Terapija biex tilqa għall-pulmonite b’*Pneumocystis jirovecii* (PCP) kienet meħtieġa waqt it-terapija bl-RT u b’dik ikkombinata ma’ TMZ.

TMZ kien mogħti bħala terapija tas-salvataġġ fil-fażi ta’ follow-up f’161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b’RT waħdu, u f’62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta’ TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kienet ta’ 1.59 (95 % CI għal HR=1.33 ‑ 1.91) b’*log rank* p < 0.0001 favur il-fergħa ta’ TMZ. Il-probabilità stmata li jkun hemm sopravivenza ta’ sentejn jew aktar (26 % *vs* 10 %) hija ogħla għall-fergħa ta’ RT + TMZ. Iż-żieda ta’ TMZ flimkien ma’ RT, segwit b’TMZ waħdu fil-kura ta’ pazjenti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata wasslet għal titjib fis-sopravivenza ġenerali (OS) b’mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ RT biss (Figura 1).



*Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni intent-to-treat)*

Ir-riżultati mill-prova ma kinux konsistenti fis-sottogrupp ta’ pazjenti bi status baxx ta’ prestazzjoni (WHO PS=2, n=70), fejn is-sopravivenza globali u ż-żmien sal-progressjoni tal-marda kienu simili fiż-żewġ gruppi. Madankollu, ma jidhirx li hemm xi riskji li ma jistgħux jiġu aċċettati f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti.

*Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva*

Dejta dwar l-effikaċja klinika f’pazjenti bi glioblastoma multiforme (Status ta’ prestazzjoni ta’ Karnofsky [KPS] **≥** 70), progressiva jew rikorrenti wara operazzjoni u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi kliniċi b’TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f’138 pazjent (29 % kienu rċevew il-kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomized kontrollata b’mod attiv ta’ TMZ *vs* procarbazine f’total ta’ 225 pazjent (67 % kienu rċivew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-fini primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skans ta’ MRI jew mis-sistema newroloġika li tmur għall-agħar. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta’ 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta’ 2.1. xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta’ 5.4 xhur. Ir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skans ta’ MRI kienet ta’ 8 %.

Fil-prova *randomised* ikkontrollata b’mod attiv, l-PFS ma’ 6 xhur kien akbar b’mod sinifikanti għal TMZ milli għal procarbazine (21 % *vs* 8 %, rispettivament – chi-square p = 0.008) bil-PFS medjan ta’ 2.89 u 1.88 xhur rispettivament (log rank p = 0.0063). Is-sopravivenza medjana kienet ta’ 7.34 u 5.66 xhur għal TMZ u procarbazine, rispettivament (log rank p = 0.33). Mas-6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu ħajjin kien ogħla b’mod sinifikanti fil-fergħa ta’ TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta’ procarbazine (44 %) (chi-square p = 0.019). F’pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f’dawk b’KPS ta’ **≥**80.

Tagħrif dwar iż-żmien meta l-istat newroloġiku mar għall-agħar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta’ prestazzjoni mar għall-agħar (tnaqqis għal KPS ta’ < 70 jew tnaqqis b’mill-inqas 30 punt). Iż-żminijiet medjani għall-progressjoni f’dawn l-endpoints varja minn 0.7 sa 2.1 xhur aktar għal TMZ milli għal procarbazine (log rank p = < 0.01 sa 0.03).

*Astroċitoma anaplastika rikorrenti*

Fi prova multiċentrika, prospettiva ta’ fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta’ TMZ orali fit-trattament ta’ pazjenti b’astroċitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kienet ta’ 46 %. Il-PFS medjana kienet ta’ 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta’ 14.6 xhur. Ir-rata ta’ rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-verifikatur ċentrali, kienet ta’ 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni *intent-to-treat* (ITT) n=162 . Fi 43 pazjent, mard stabbli kien irrappurtat. Is-sopravivenza mingħajr eventi wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta’ 44 % b’medjan ta’ sopravivenza mingħajr eventi ta’ 4.6 xhur, li kienet tixbah lir-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istoloġija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjuloġiku jew li l-istat mingħajr progressjoni jinżamm, kien assoċjat ħafna ma’ kemm inżammet jew tjiebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ 3-18‑il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew b’astroċitoma rikorrenti ta’ grad għoli, f’kors mogħti kuljum għal 5 ijiem kull 28 jum. It-tolleranza għal TMZ hija simili għal dik tal-adulti.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

TMZ huwa idrolizzat b’mod spontanju fil-pH fiżjoloġika għall-ispeċi attiva, 3‑methyl‑(triazen‑1‑yl)imidazole‑4‑carboxamide (MTIC). MTIC huwa idrolizzat b’mod spontanju għal 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), intermedju magħruf fil-bijosintesi ta’ purine u aċidi nuklejiċi, u għal methylhydrazine, li hu maħsub li jkun l-ispeċi *alkylating* attiva. Iċ-ċitotossiċità ta’ MTIC huwa maħsub li ġejja primarjament mill-alkylation ta’ DNA l-aktar fil-pożizzjonijiet O6 u N7 ta’ guanine. L-esponiment għal MTIC u AIC relattiv għall-AUC ta’ TMZ huwa ~ 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-t1/2 ta’ MTIC kien simili għal dak ta’ TMZ, 1.8 hr.

Assorbiment

Wara għoti orali lil pazjenti adulti, TMZ jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet jintlaħqu anki 20 minuta wara li jkun ingħata (ħin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ ittikkettat b’14C, il-medja tal-ammont ta’ 14C fl-ippurgar matul is-7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ jeħel b’mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteraġixxi ma’ sustanzi li jeħlu ħafna mal-proteini.

Studji PET fil-bniedem u dejta ta’ qabel l-użu kliniku jindikaw li TMZ jaqsam malajr mill-barriera ta’ bejn id-demm u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF kien konfermat f’pazjent wieħed; l-esponiment għal CSF ibbażata fuq l-AUC ta’ TMZ kien ta’ madwar 30 % ta’ dik fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life (t1/2) fil-plażma hija ta’ madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni ta’ l-eliminazzjoni ta’ 14C huwa dak renali. Wara għoti orali, madwar 5 % sa 10 % tad-doża tiġi rkuprata mhux mibdula fl-awrina fuq medda ta’ 24 siegħa, u l-bqija tiġi eliminata bħala aċidu temozolomide, 5‑aminoimidazole‑4‑carboxamide (AIC) jew metaboliti polari li ma ġewx identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b’mod skond id-doża. It-tneħħija tal-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi tal-farmakokinetika ta’ TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni wrew li t-tneħħija mill-plażma ta’ TMZ kienet indipendenti mill-età, funzjoni tal-kliewi jew l-użu tat-tabakk. Fi studju farmakokinetiku separat, il-profili farmakokinetiċi tal-plażma f’pazjenti b’indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied kienu jixbhu lil dawk osservati f’pazjenti b’funzjoni tal-fwied normali.

Pazjenti pedjatriċi kellhom AUC ogħla minn dak ta’ pazjenti adulti; madankollu, id-doża massima ttollerata (MTD) kienet ta’ 1,000 mg/m2 kull ċiklu kemm fit-tfal u kemm fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studi dwar l-effett tossiku minn ċiklu wieħed (dożaġġ ta’ 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3‑ u 6‑ċikli kienu magħmula fuq firien u klieb. It-targits primarji tat-tossiċità inkludew il-mudullun, is-sistema limforetikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f’dożi aktar qawwija, li kkaġunaw il-mewt lil 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet deġenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet riversibbli, ħlief f’eventi avversi fis-sistema riproduttiva ta’ l-irġiel u fid-deġenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minħabba li d-dożi implikati fid-deġenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-ebda effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma kinetx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa aġent *alkylating* embrijotossiku, teratoġeniku, u ġenotossiku. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensittiv tat-tossiċità. Varjetà ta’ neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarji, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta’ 6‑ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-ebda tumuri jew tibdil pri-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidhru li huma partikularment sensittivi għall-effetti onkoġeniċi ta’ TMZ, bl-ewwel tumuri li jseħħu fi żmien 3‑xhur mill-bidu tad-dożaġġ. Il-perijodu ta’ *latency* huwa qasir ħafna, anke għal *alkylating agent*.

Ir-riżultati ta’ *chromosome aberration* tests ta’ l-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġeniċità.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

5 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate tip A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate,

iron oxide isfar (E 172),

indigo carmin (E 132).

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

20 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate type A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate,

iron oxide isfar (E 172).

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

100 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate type A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate,

iron oxide aħmar (E172).

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

140 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate type A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate,

indigo carmine (E 132).

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

180 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate type A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate,

iron oxide isfar (E 172),

iron oxide aħmar (E 172).

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

250 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose,

colloidal anhydrous silica,

sodium starch glycolate type A,

tartaric acid,

stearic acid.

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,

titanium dioxide (E 171),

sodium laurilsulfate.

Linka tal-istampar:

shellac,

propylene glycol (E 1520),

ilma purifikat,

ammonium hydroxide,

potassium hydroxide,

iron oxide iswed (E 172).

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Il-qratas huma magħmula minn polyethylene lineari ta’ densità baxxa (saff ta’ ġewwa nett), aluminju u polyethylene terephthalate.

Kull qartas fih kapsula iebsa 1 u jingħata f’kartuna tal-kardbord.

Il-kartuna fiha 5 jew 20 kapsula iebsa, issiġillati b’mod individwali fi qratas.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Il-kapsuli m’għandhomx jinfetħu. Jekk il-kapsula tiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tat-trab li jkun fiha mal-ġilda jew mal-membrani mukużi għandu jiġi evitat. Jekk Temodal jiġi f’kuntatt mal-ġilda jew mal-mukuża, għandu jiġi maħsul mill-ewwel u sew bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

5 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg kapsuli ibsin

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta’ Jannar 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta’ Diċembru 2008

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kunjett fih 100 mg ta’ temozolomide.

Wara li jkun rikostitwit, ml 1 ta’ soluzzjoni għall-infużjoni jkun fih 2.5 mg temozolomide.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf:

Kull kunjett fih 55.2mg sodium.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Temodal huwa indikat għall-kura ta’:

* pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kemm ġiet iddijanjostikata flimkien ma’ radjuterapija (RT) u wara bħala monoterapija
* tfal minn tliet snin ’il fuq, adolexxenti, u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astroċitoma anaplastika, li jerġgħu jirkadu jew ikollhom avvanz tal-marda wara li tkun ingħatat terapija standard.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Temodal għandu jiġi preskritt biss minn tobba b’esperjenza fil-kura onkoloġika ta’ tumuri tal-moħħ.

Kura anti-emetika tista’ tingħata (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

*Pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanjostikati bi glioblastoma multiforme*

Temodal jingħata flimkien ma’ radjuterapija fokali (fażi konkomitanti) segwit b’mhux aktar minn 6 ċikli b’monoterapiji ta’ temozolomide (TMZ) (fażi ta’ monoterapija).

*Fażi meta jingħataw flimkien*

TMZ jingħata b’doża ta’ 75 mg/m2 kuljum għal 42 jum flimkien ma’ radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-dożi, iżda ttardjar jew waqfien tal-għoti ta’ TMZ għandu jiġi deċiż kull ġimgħa skont kriterji ta’ tossiċità ematoloġika u dik mhux ematoloġika. L-għoti ta’ TMZ jista’ jitkompla fil-perijodu ta’ 42 jum meta jkunu qed jingħataw flimkien (sa 49 jum) jekk jintlaħqu l-kundizzjonijiet kollha li ġejjin:

* għadd assolut tan-newtrofili (ANC) ≥ 1.5 x 109/l
* għadd tat-tromboċiti ≥ 100 x 109/l
* tossiċità mhux ematoloġika ta’ kriterju komuni tat-tossiċità (CTC) ta’ ≤ Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ u rimettar).

Waqt il-kura, l-għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb kull ġimgħa. L-għoti ta’ TMZ għandu jitwaqqaf għal xi żmien jew għal kollox waqt il-fażi meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta’ tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher f’Tabella 1**.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 1. It-twaqqif momentanju jew definit tad-dożi ta’ TMZ*  *meta jkunu qed jingħataw flimkien ir-radjuterapija u TMZ* | | |
| Tossiċità | Twaqqif momentanju ta’ TMZ a | Twaqqif definit ta’ TMZ |
| Għadd assolut tan-newtrofili | ≥ 0.5 u < 1.5 x 109/l | < 0.5 x 109/l |
| Għadd tat-tromboċiti | ≥ 10 u < 100 x 109/l | < 10 x 109/l |
| Tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) | CTC Grad 2 | CTC Grad 3 u 4 |

a: Il-kura b’TMZ mogħti b’mod konkomitanti tista’ titkompla meta jintlaħqu dawn il-kondizzjonijiet kollha li ġejjin: għadd assolut tan-newtrofili ≥ 1.5 x 109/l; għadd tat-tromboċiti ≥ 100 x 109/l; tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC ta’ ≤ Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar).

*Fażi ta’ Monoterapija*

Erba’ ġimgħat wara li ntemmet il-fażi konkomitanti ta’ TMZ + RT, TMZ ikompli jingħata sa 6 ċikli ta’ kura b’monoterapija. Id-doża f’Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta’ Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika CTC għal Ċiklu 1 huwa Grad ≤ 2 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ u rimettar), jekk l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC) jkun ≥ 1.5 x 109/l, u l-għadd tat-tromboċiti jkun ≥ 100 x 109/l. Jekk id-doża ma tkunx ġiet miżjuda ma’ Ċiklu 2, m’għandux ikun hemm żieda fid-doża fiċ-ċikli ta’ wara. Ladarba d-doża tkun ġiet miżjuda, tinżamm għal 200 mg/m2 kuljum fl-ewwel 5 ijiem ta’ kull ċiklu li jkun imiss ħlief jekk isseħħ tossiċità. It-tnaqqis u t-twaqqif tad-dożi waqt il-fażi ta’ monoterapija għandhom isiru skond f’Tabelli 2 u 3.

Waqt il-kura, l-għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb f’Jum 22 (21 jum wara l-ewwel doża ta’ TMZ). Id-doża għandha titnaqqas jew l-għoti jitwaqqaf skont Tabella 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta’ TMZ għall-kura bħala monoterapija* | | |
| Livell tad-doża | Doża ta’ TMZ (mg/m2/jum) | Kummenti |
| –1 | 100 | Tnaqqis għal tossiċità li kienet seħħet qabel |
| 0 | 150 | Doża waqt Ċiklu 1 |
| 1 | 200 | Dożi waqt Ċikli 2‑6 jekk ma jkunx hemm tossiċità |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tabella 3. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta’ Temodal waqt kura b’monoterapija* | | |
| Tossiċità | Naqqas TMZ b’livell ta’ doża 1a | Waqqaf TMZ |
| Għadd assolut tan-newtrofili | < 1.0 x 109/l | Ara n-nota b ta’ taħt |
| Għadd tat-tromboċiti | < 50 x 109/l | Ara n-nota b ta’ taħt |
| Tossiċità mhux ematoloġika ta’ CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) | CTC Grad 3 | CTC Grad 4b |
| a: Livelli tad-doża ta’ TMZ huma elenkati f’Tabella 2.  b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:   * Livell tad-doża -1 (100 mg/m2) jibqa jirriżulta f’tossiċità inaċċettabbli * L-istess tossiċità mhux ematoloġika ta’ Grad 3 (ħlief għal alopeċja, tqalligħ, rimettar) terġa tiġri wara tnaqqis fid-doża | | |

*Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin ’il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva:*

Ċiklu ta’ kura jikkonsisti fi 28 jum. F’pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittieħed f’doża ta’ 200 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta’ waqfien mill-kura (total ta’ 28 jum). F’pazjenti li qabel kienu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m2 darba kuljum, li tkun miżjuda fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m2 kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Popolazzjoni pedjatrika*

F’pazjenti ta’ 3 snin jew akbar, TMZ jintuża biss f’każ ta’ glijoma malinna rikurrenti jew progressiva. L-esperjenza f’dawn it-tfal hija limitata ħafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ TMZ fit-tfal ta’ taħt it-3 snin ma ġewx determinati s’issa. Dejta mhux disponibbli.

*Pazjenti b’indeboliment epatiku jew renali*

Il-farmakokinetika ta’ TMZ kienet kumparabbli f'pazjenti b’funzjoni epatika normali u f’dawk b’indeboliment epatiku ħafif jew moderat. M’hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-għoti ta’ TMZ f’pazjenti b’indeboliment epatiku serju (Child’s Class C) jew b’indeboliment renali. Ibbażat fuq il-karatteristiċi tal-farmakokinetika ta’ TMZ, tnaqqis fid-doża x’aktarx li ma jkunx meħtieġ f’pazjenti b’indeboliment epatiku serju jew kwalunkwe grad ta’ indeboliment renali. Madankollu, attenzjoni hi meħtieġa meta TMZ jingħata f’dawn il-pazjenti.

*Pazjenti anzjani*

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti ta’ età bejn 19‑78 sena, it-tneħħija ta’ TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtropenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jingħata **biss permezz ta’ infużjoni għal ġol-vina**. **M’għandux** jingħata bl-ebda mod ieħor, bħal intratekali, intramuskolari jew taħt il-ġilda. Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni jista’ jingħata fl-istess pajp tal-IV ma’ injezzjoni ta’ 0.9% Sodium Chloride. Mhux kompatibbli ma’ soluzzjonijiet ta’ dextrose.

Id-doża xierqa ta’ TMZ għandha tiġi infuża minn ġol-vina permezz ta’ pompa fuq perijodu ta’ 90 minuta.

Bħal sustanzi kimoterapewtiċi oħrajn, hija rakkomandata kawtela sabiex tkun evitata l-estravażjoni. Reazzjonijiet avversi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, li kienu fil-parti l-kbira ħfief u ma damux, kienu rrappurtati f’pazjenti li kienu qed jirċievu Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. Studji ta’ qabel l-użu kliniku ma wrewx ħsara permanenti fit-tessuti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Temodal jiġi wkoll fil-forma ta’ kasula iebsa (użu orali). Temodal 25 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni, mogħti bħala infużjoni minn ġol-vina fuq 90 minuta, huwa bioekwivalenti għall-forma ta’ kapsula iebsa (ara sezzjoni 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieћed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal dacarbazine (DTIC).

Majelosoppressjoni severa (ara sezzjoni 4.4).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Infezzjonijiet opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjonijiet*

Ġew osservati infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pnewmonja kkawżata minn Pneumocystis jirovecii) u attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjonijiet (bħal HBV, CMV) waqt il-kura b’TMZ (ara sezzjoni 4.8).

*Meningoenċefalite ħerpetika*

Fʼkażijiet taʼ wara t-tqegħid fis-suq, kienet osservata meningoenċefalite ħerpetika (inklużi każijiet fatali) f'pazjenti li kienu qed jingħataw TMZ fʼkombinazzjoni maʼ radjuterapija, inklużi każijiet ta' għoti konkomitanti taʼ sterojdi.

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

Pazjenti li ngħataw TMZ flimkien ma’ RT fi prova gwida għall-iskeda mtawla ta’ 42 jum intwerew li kellhom riskju partikolari li taqbadhom pulmonite b’ *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Għalhekk, hija meħtieġa profilassi kontra PCP għall-pazjenti kollha li jkunu qegħdin jirċievu TMZ flimkien ma’ RT għall-kors ta’ 42 jum (b’massimu ta’ 49 jum), irrispettivament mill-għadd tal-limfoċiti. Jekk isseħħ limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejjin bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad ≤ 1.

Jista’ jkun hemm aktar każijiet ta’ PCP meta TMZ jingħata għal kors itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li qed jirċievu TMZ, l-aktar dawk li qed jirċievu sterojdi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-PCP, ikun xi jkun il-kors. Każijiet ta’ insuffiċjenza respiratorja fatali kienu rrappurtati f’pazjenti li jużaw TMZ, speċjalment flimkien ma’ dexamethasone jew sterojdi oħrajn.

HBV

Kienet irrappurtata epatite minħabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*), li f’xi każijiet wasslet għall-mewt. Għandhom jiġu kkonsultati esperti fuq mard tal-fwied qabel tinbeda l-kura f’pazjenti b’seroloġija pożittiva għall-epatite B (inkluż dawk b’mard attiv). Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati kif xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrappurtata f’pazjenti kkurati b’TMZ (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi għandhom isiru qabel il-bidu tal-kura. Jekk dawn ma jkunux normali, it-tobba għandhom jistmaw il-benefiċċju u r-riskju qabel ma jibdew temozolomide, inkluża l-possibbiltà ta’ insuffiċjenza fatali tal-fwied. Għall-pazjenti fuq ċiklu ta’ kura ta’ 42 jum it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti f’nofs dan iċ-ċiklu. Għall-pazjenti kollha, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati wara kull ċiklu ta’ kura. Għall-pazjenti b’anormalitajiet sinifikanti fil-funzjoni tal-fwied, it-tobba għandhom jistmaw il-benefiċċju u r-riskju li jkomplu l-kura. Tossiċità fil-fwied tista’ sseħħ diversi ġimgħat jew aktar wara l-aħħar kura b’temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet ta’ sindrome majelodisplastika u tumuri sekondarji, inkluża lewkimja majelojde kienu irrappurtati b’mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Terapija kontra t-tqalligħ

Dardir u rimettar iseħħu b’mod komuni ħafna b’TMZ.

Terapija kontra t-tqalligħ tista’ tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

*Pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

Kura biex tilqa’ għat-tqalligħ hija rrakkomandata qabel l-ewwel doża tal-fażi konkomitanti u hija rrakkomandata ħafna waqt il-fazi b’monoterapija.

*Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva*

Pazjenti li fiċ-ċikli ta’ kura li ngħataw qabel irrimettew ħafna (Grad 3 jew 4) jista’ jkollhom bżonn kura kontra t-tqalligħ.

Parametri tal-laboratorju

Pazjenti kkurati b’TMZ jista’ jkollhom majelosoppressjoni, inkluż panċitopenija għal tul ta’ żmien, li tista’ twassal għal anemija aplastika, li f’xi każijiet kellha riżultat fatali. F’xi każijiet, esponiment fl-istess ħin għal prodotti mediċinali assoċjati ma’ anemija aplastika, inkluż carbamazepine, phenytoin, u sulfamethoxazole/trimethoprim, jikkumplika l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, dawn il-parametri tal-laboratorji li ġejjin iridu jintlaħqu: ANC ≥ 1.5 x 109/l u għadd tal-plejtlets ≥ 100 x 109/l. Għadd komplet tad-demm għandu jinkiseb fit-22 jum (21 jum wara l-ewwel doża) jew sa 48 siegħa minn dak il-jum, u kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun >1.5 x 109/l u l-għadd tal-plejtlets ikun >100 x 109/l. Jekk l-ANC jaqa’ għal < 1.0 x 109/l jew l-għadd tal-plejtlets ikun < 50 x 109/l waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jmiss għandu jitnaqqas b’livell wieħed ta’ doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doża jinkludu 100 mg/m2, 150 mg/m2, u 200 mg/m2. L-inqas doża rrikkmandata hija ta’ 100 mg/m2.

Popolazzjoni pedjatrika

M’hemmx esperjenza klinika bl-użu ta’ TMZ fi tfal li għandhom inqas minn 3 snin. Esperjenza fi tfal akbar u adolexxenti hija limitata ħafna (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Pazjenti anzjani (>70 sena)

Pazjenti anzjani jidhru li huma f'riskju akbar li jkollhom newtropenija u tromboċitopenija, meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar. Għalhekk, attenzjoni speċjali trid tingħata meta TMZ jingħata lill-pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt li jkunu qed jirċievu TMZ, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Pazjenti rġiel

Irġiel li qed ikunu ttrattati b’TMZ huma kunsiljati biex ma jkollhomx tfal sa mill-anqas 3 xhur wara li jkunu irċievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni ta’ l-isperma qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 55.2 mg sodium f’kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.8% tal-ammont massimu rakkomandat ta’ 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Dan għandu jitqies f’pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta’ sodium li jieħdu fid-dieta.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Fi studju separat ta’ fażi I, l-għoti ta’ TMZ ma’ ranitidine ma bidilx il-grad ta’ assorbiment ta’ temozolomide jew l-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta’ fażi II, l-għoti flimkien ta’ dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta’ l-H2, jew phenobarbital ma biddlux it-tneħħija ta’ TMZ. L-għoti flimkien ma’ valproic acid kien assoċjat ma’ tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fit-tneħħija ta’ TMZ.

Ma saru l-ebda studji biex jiddeterminaw l-effett ta’ TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta’ prodotti mediċinali oħra. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metaboliżmu tal-fwied u ma tantx jeħel mal-proteini tad-demm, x’aktarx li ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta’ prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta’ TMZ flimkien ma’ sustanzi majelosoppressivi oħra jista’ jżid il-possibilità ta’ majelosoppressjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx dejta dwar nisa tqal. Fi studji ta’ qabel l-użu kliniku fuq firien u fniek li kienu qed jirċievu 150 mg/m2 TMZ, intwerew teratoġeniċità u/jew effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Temodal m’għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk TMZ jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għalhekk, it-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt il-kura b’TMZ.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala waqt li jkunu qed jieħdu TMZ, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Fertilità tar-raġel

TMZ jista’ jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li qed ikunu ttrattati għandhom jużaw miżuri effettivi ta’ kontraċezzjoni u jkunu kkunsiljati biex ma jkollhomx tfal sa mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni ta’ l-isperma qabel il-kura minħabba l-possibbiltà ta’ infertilità irreversibbli minħabba t-terapija b’TMZ.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

TMZ għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni minħabba għeja kbira u ngħas (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Esperjenza mill-provi kliniċi b’kapsuli iebsin

F’pazjenti ttrattati b’TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, uġigħ ta’ ras, għeja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew rrappurtati b’mod komuni; il-frekwenza ta’ sejbiet tal-laboratorju ta’ Grad 3‑4 hija ppreżentata wara Tabella 4.

Għall-pazjenti bi glijoma rikurrenti jew progressiva, nawsja, (43 %) u rimettar (36 %) ġeneralment kienu ta’ Grad 1 jew 2 (0 – 5 episodji ta’ rimettar f’24 siegħa) u jew għaddew mingħajr trattament jew ġew ikkontrollati malajr b’terapija antiemetika standard. L-inċidenza ta’ nawsja u rimettar severi kienet ta’ 4 %.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi miġbura f’tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrappurtati minn użu ta’ TMZ wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f’Tabella 4. Dawn ir-reazzjonijiet huma klassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-gruppi tal-frekwenza huma mqassma skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); Rari ħafna (<1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

| *Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f’pazjenti ttrattati b’temozolomide* | |
| --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | |
| Komuni: | Infezzjonijiet, herpes zoster, farinġitea, kandidjażi fil-ħalq |
| Mhux komuni: | Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis†, meningoenċefalite erpetika†, infezzjoni b’CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta’ CMV, virus tal-epatite B†, herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta’ infezzjoni, infezzjoni f’ferita, gastroenteriteb |
| **Neplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati** | |
| Mhux komuni: | Sindrome mijelodisplastiku (MDS - *myelodysplastic syndrome*), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | |
| Komuni: | Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija |
| Mhux komuni: | Panċitopenija li tieħu fit-tul, anemija aplastika†, panċitopenija, petekje |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | |
| Komuni: | Reazzjoni allerġika |
| Mhux komuni: | Anafilassi |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | |
| Komuni: | Cushingoidc |
| Mhux komuni: | Dijabete insipidus |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | |
| Komuni ħafna: | Anoreksja |
| Komuni: | Ipergliċemija |
| Mhux komuni: | Ipokalimja, żieda fl-alkaline phosphatase |
| **Disturbi psikjatriċi** | |
| Komuni: | Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja |
| Mhux komuni: | Disturb fl-imġiba, burdata tinbidel malajr, alluċinazzjoni, apatija |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | |
| Komuni ħafna: | Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġigħ ta’ ras |
| Komuni: | Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newroloġiku, newropatijad, parestesija, ħedla ta’ ngħas. disturb fit-taħdit, taħsir tat-togħma, rogħda |
| Mhux komuni: | Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali |
| **Disturbi fl-għajnejn** | |
| Komuni: | Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vistae, difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġigħ fl-għajn |
| Mhux komuni: | Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, għajnejn xotti |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | |
| Komuni: | Truxijaf, vertiġini, tinnitus, uġigħ fil-widnag |
| Mhux komuni: | Indeboliment fis-smigħ, iperakużi, otite medja |
| **Disturbi fil-qalb** | |
| Mhux komuni: | Palpitazzjoni |
| **Disturbi vaskulari** | |
| Komuni: | Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombożi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja |
| Mhux komuni: | Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta’ sħana |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | |
| Komuni: | Pulmonite, qtugħ ta’ nifs, sinożite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat tan-nifs |
| Mhux komuni: | Insuffiċjenza respiratorja†, pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrożi fil-pulmun, konġestjoni fl-imnieħer |
| **Disturbi gastrointestinali** | |
| Komuni ħafna: | Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar |
| Komuni: | Stomatite, uġigħ fl-addomeh, dispepsja, disfaġja |
| Mhux komuni: | Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, ħalq xott |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | |
| Mhux komuni: | Insuffiċjenza tal-fwied†, ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | |
| Komuni ħafna: | Raxx, alopeċja |
| Komuni: | Eritema, ġilda xotta, ħakk |
| Mhux komuni: | Nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta’ Stevens-Johnson, anġjoedima, eritema multiforme, eritroderma, il-ġilda taqa’ qxur qxur, reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, żieda fil-ħruġ tal-għaraq, pigmentazzjoni mhux normali |
| Mhux magħrufa: | Reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) |
| **Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | |
| Komuni: | Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fid-dahar, uġigħ muskoluskeletriku, mijalġja |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | |
| Komuni: | Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina |
| Mhux komuni: | Disurja |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** | |
| Mhux komuni: | Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaġinite, uġigħ fis-sider, impotenza |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | |
| Komuni ħafna: | Għeja |
| Komuni: | Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta’ mard, uġigħ, edima, edima periferalii |
| Mhux komuni: | Aggravar tal-kondizzjoni, rogħda esaġerata flimkien ma’ deni u tkexkix ta’ bard, edima fil-wiċċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien |
| **Investigazzjonijiet** | |
| Komuni: | Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwiedj, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż |
| Mhux komuni: | Żieda ta’ gamma-glutamyltransferase |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | |
| Komuni: | Korriment ikkawżat minn radjazzjonik |
| a Tinkludi farniġite, farinġite tal-imnieħer u l-farinġi, farinġite kkawżata minn Streptokokki  b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus  c Jinkludi cushingoid, sindrome ta’ Cushing  d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polinewropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja  e Jinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-għajnejn  f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali  g Jinkludi uġigħ fil-widna, skumdità fil-widna  h Jinkludi uġigħ fl-addome, uġigħ fil-parti t’isfel tal-addome, uġigħ fin-naħa ta’ fuq tal-addome, skumdità fl-addome  i Tinkludi edima periferali, nefħa periferali  j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied  k Jinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni  † Inklużi każijiet b’riżultat fatali | |

*Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

*Riżultati tal-laboratorju*

Kienet osservata majelosuppressjoni (newtropenija u tromboċitopenija), li hija magħrufa bħala tossiċità li tillimita d-doża għal ħafna sustanzi ċitotossiċi, inkluż TMZ. Meta l-anormalitajiet tal-laboratorju u l-avvenimenti avversi kienu kkombinati tul il-fażijiet ta’ kura konkomitanti u dik bħala monoterapija, kienu osservati anormalitajiet ta’ Grad 3 jew ta’ Grad 4 fin-newtrofili, inklużi avvenimenti newtropeniċi, fi 8% tal-pazjenti. Anormalitajiet ta’ Grad 3 jew ta’ Grad 4 fit-tromboċiti, inklużi effetti tromboċitopeniċi, dehru f’14 % tal-pazjenti li ngħataw TMZ.

*Glijoma malinna rekurrenti jew progressiva*

*Riżultati tal-laboratorju*

Tromboċitopenija u newtropenija ta’ Grad 3 jew 4 seħħew f’19 % u 17 %, rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Minħabba f’hekk kellhom jittieħdu l-isptar u/jew kellu jitwaqqaf TMZ f’8 % u 4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni setgħet tkun imbassra (normalment fl-ewwel ftit ċikli, bl-aktar punt baxx ma’ jum 21 u jum 28), u l-irkupru kien mg ħaġġel, normalment fi żmien 1‑2 ġimgħat. Ma kienx hemm sinjali ta’ majelosuppressjoni kumulattiva. It-tromboċitopenija żżid ir-riskju ta’ emorraġija, u meta jkun hemm newtropenija jew lewkopenija jkun hemm riskju akbar ta’ infezzjoni.

*Sess*

F’analiżi bil-farmakokinetiċi ta’popolazzjoni fl-esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 mara u 174 raġel li għalihom il-valuri l-aktar baxxi tal-plejtlets kienu disponibbli. Kien hemm rati ogħla ta’ newtropenija ta’ Grad 4 (ANC < 0.5 x 109/l), 12 % *vs* 5 %, u tromboċitopenija (< 20 x 109/l), 9 % *vs* 3 % fin-nisa *vs* l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. F’set ta’ dejta għal glijoma b’400 individwu, newtropenija ta’ Grad 4 seħħet fi 8 % tan-nisa *vs* 4 % ta’ l-irġiel u tromboċitopenija ta’ Grad 4 fi 8 % tan-nisa *vs* 3 % ta’ l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Fi studju b’288 individwu bi *glioblastoma multiforme* li għadha kif ġiet iddijanjostikata, newtropenija ta’ Grad 4 seħħet fi 3 % tan-nisa *vs* 0 % tal-irġiel u tromboċitopenija ta’ Grad 4 seħħet f’1 % tan-nisa *vs* 0 % tal-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

*Popolazzjoni pedjatrika*

TMZ mill-ħalq ġie studjat f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ 3-18-il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew astroċitoma rikorrenti ta’ grad għoli, f’kors fejn ingħata kuljum għal 5 ijiem kull 28 jum. Għalkemm id-dejta hija limitata, it-tolleranza fit-tfal hija mistennija li tkun l-istess bħal dik fl-adulti. Is-sigurtà ta’ TMZ fi tfal ta’ taħt it-3 snin għadha ma ġietx stabbilita.

Esperjenza tal-prova klinika bl-IV

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni jipprovdi doża ta’ TMZ ekwivalenti għall-esponiment kemm ta’ TMZ kif ukoll tal-metabolu attiv tiegħu MTIC, bħal dik ta’ Temodal kapsuli ibsin (ara sezzjoni 5.2). Reazzjonijiet avversi rrappurtati waqt iż-żewġ studji bil-mod li jingħata minn ġol-vini (n=35) iżda li ma seħħewx bil-kapsuli ibsin, kienu reazzjonijiet tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni: uġigħ, irritazzjoni, ħakk, ħruq, nefħa u ħmura kif ukoll ematoma.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Dożi ta’ 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m2 (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f’pazjenti. Kien hemm limitazzjoni tad-doża minħabba tossiċita` ematoloġika li kienet irrappurtata ma’ kwalunkwe doża iżda hu mistenni li tkun aktar serja b’dożi aktar qawwija. Doża eċċessiva ta’ 10,000 mg (doża totali f’ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittieħdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu panċitopenija, deni, kollass ta’ diversi organi u mewt. Hemm rapporti ta’ pazjenti li ħadu d-doża rrakkomandata għal aktar mill-5 ijiem tat-trattament (sa 64 jum) b’effetti avversi rrappurtati li jinkludu soppressjoni tal-mudullun, b’infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, f’xi każijiet li kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta’ doża eċċessiva, evalwazzjoni ematoloġika hija meħtieġa. Miżuri ta' appoġġ għandhom ikunu pprovduti kif meħtieġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi – *alkylating* agents oħra, kodiċi ATC L01A X03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Temozolomide huwa triazene, li fil-pH fiżjoloġiku jinbidel malajr f’sustanza attiva monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC). Huwa maħsub li ċ-ċitotossiċità ta’ monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation f’pożizzjoni O6 ta’ guanine, b’*alkylation* addizzjonali li sseħħ ukoll f’pożizzjoni N7. Ġrieħi ċitotossiċi li jiżviluppaw sussegwentement huma maħsuba li jinvolvu t-tiswija anormali tal-*methyl adduct*.

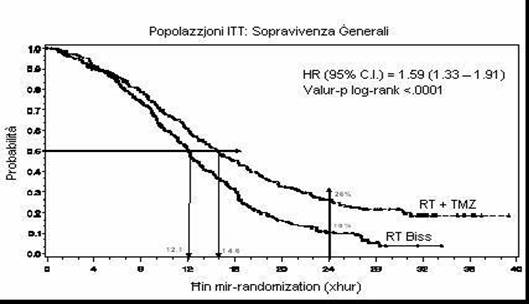
Effikaċja klinika u sigurtà

*Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata*

Total ta’ 573 pazjent ġew randomised biex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta’ TMZ + RT irċevew flimkien TMZ (75 mg/m2) darba kuljum, bdew fl-ewwel jum ta’ RT sa l-aħħar jum ta’ RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b’monoterapija ta’ TMZ (150 – 200 mg/m2) f’Jiem 1 – 5 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum sa 6 ċikli, bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet r-RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT biss. Terapija biex tilqa għall-pulmonite b’*Pneumocystis jirovecii* (PCP) kienet meħtieġa waqt it-terapija bl-RT u b’dik ikkombinata ma’ TMZ.

TMZ kien mogħti bħala terapija tas-salvataġġ fil-fażi ta’ follow-up f’161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b’RT waħdu, u f’62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta’ TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kienet ta’ 1.59 (95 % CI għal HR=1.33 ‑ 1.91) b’*log rank* p < 0.0001 favur il-fergħa ta’ TMZ. Il-probabilità stmata li jkun hemm sopravivenza ta’ sentejn jew aktar (26 % *vs* 10 %) hija ogħla għall-fergħa ta’ RT + TMZ. Iż-żieda ta’ TMZ flimkien ma’ RT, segwit b’TMZ waħdu fil-kura ta’ pazjenti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata wasslet għal titjib fis-sopravivenza ġenerali (OS) b’mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ RT biss (Figura 1).



*Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni intent-to-treat)*

Ir-riżultati mill-prova ma kinux konsistenti fis-sottogrupp ta’ pazjenti bi status baxx ta’ prestazzjoni (WHO PS=2, n=70), fejn is-sopravivenza globali u ż-żmien sal-progressjoni tal-marda kienu simili fiż-żewġ gruppi. Madankollu, ma jidhirx li hemm xi riskji li ma jistgħux jiġu aċċettati f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti.

*Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva*

Dejta dwar l-effikaċja klinika f’pazjenti bi glioblastoma multiforme (Status ta’ prestazzjoni ta’ Karnofsky [KPS] **≥** 70), progressiva jew rikorrenti wara operazzjoni u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi kliniċi b’TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f’138 pazjent (29 % kienu rċevew il-kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomized kontrollata b’mod attiv ta’ TMZ *vs* procarbazine f’total ta’ 225 pazjent (67 % kienu rċivew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-fini primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skans ta’ MRI jew mis-sistema newroloġika li tmur għall-agħar. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta’ 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta’ 2.1. xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta’ 5.4 xhur. Ir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skans ta’ MRI kienet ta’ 8 %.

Fil-prova *randomised* ikkontrollata b’mod attiv, l-PFS ma’ 6 xhur kien akbar b’mod sinifikanti għal TMZ milli għal procarbazine (21 % *vs* 8 %, rispettivament – chi-square p = 0.008) bil-PFS medjan ta’ 2.89 u 1.88 xhur rispettivament (log rank p = 0.0063). Is-sopravivenza medjana kienet ta’ 7.34 u 5.66 xhur għal TMZ u procarbazine, rispettivament (log rank p = 0.33). Mas-6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu ħajjin kien ogħla b’mod sinifikanti fil-fergħa ta’ TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta’ procarbazine (44 %) (chi-square p = 0.019). F’pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f’dawk b’KPS ta’ **≥**80.

Tagħrif dwar iż-żmien meta l-istat newroloġiku mar għall-agħar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta’ prestazzjoni mar għall-agħar (tnaqqis għal KPS ta’ < 70 jew tnaqqis b’mill-inqas 30 punt). Iż-żminijiet medjani għall-progressjoni f’dawn l-endpoints varja minn 0.7 sa 2.1 xhur aktar għal TMZ milli għal procarbazine (log rank p = < 0.01 sa 0.03).

*Astroċitoma anaplastika rikorrenti*

Fi prova multiċentrika, prospettiva ta’ fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta’ TMZ orali fit-trattament ta’ pazjenti b’astroċitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kienet ta’ 46 %. Il-PFS medjana kienet ta’ 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta’ 14.6 xhur. Ir-rata ta’ rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-verifikatur ċentrali, kienet ta’ 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni *intent-to-treat* (ITT) n=162 . Fi 43 pazjent, mard stabbli kien irrappurtat. Is-sopravivenza mingħajr eventi wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta’ 44 % b’medjan ta’ sopravivenza mingħajr eventi ta’ 4.6 xhur, li kienet tixbah lir-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istoloġija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjuloġiku jew li l-istat mingħajr progressjoni jinżamm, kien assoċjat ħafna ma’ kemm inżammet jew tjiebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f’pazjenti pedjatriċi (età ta’ 3-18‑il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew b’astroċitoma rikorrenti ta’ grad għoli, f’kors mogħti kuljum għal 5 ijiem kull 28 jum. It-tolleranza għal TMZ hija simili għal dik tal-adulti.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

TMZ huwa idrolizzat b’mod spontanju fil-pH fiżjoloġika għall-ispeċi attiva, 3‑methyl‑(triazen‑1‑yl)imidazole‑4‑carboxamide (MTIC). MTIC huwa idrolizzat b’mod spontanju għal 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), intermedju magħruf fil-bijosintesi ta’ purine u aċidi nuklejiċi, u għal methylhydrazine, li hu maħsub li jkun l-ispeċi *alkylating* attiva. Iċ-ċitotossiċità ta’ MTIC huwa maħsub li ġejja primarjament mill-alkylation ta’ DNA l-aktar fil-pożizzjonijiet O6 u N7 ta’ guanine. L-esponiment għal MTIC u AIC relattiv għall-AUC ta’ TMZ huwa ~ 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-t1/2 ta’ MTIC kien simili għal dak ta’ TMZ, 1.8 hr.

Fi studju ta’ bioekwivalenza *two-way crossover*, open label dwar il-farmakokinetika ta’ TMZ orali u dak li jingħata minn ġol-vina f’pazjenti b’tumuri ewlenin tas-CNS, Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni li ngħata fuq perijodu ta’ 90 minuta instab li huwa bioekwivalenti għal Cmax u AUC ta’ TMZ u MTIC meta mqabbel ma’ Temodal kaspuli ibsin, wara l-għoti ta’ doża ta’ 150 mg/m2 . Il-medja tal-valuri ta’ Cmax għal TMZ u MTIC kienu 7.4 μg/ml u 320 ng/ml, rispettivament, wara infużjoni għal ġol-vina ta’ 90 minuta. Il-medja tal-valuri ta’ l-AUC (0 → ∞) għal TMZ u MTIC kienu 25 µg•h/ml u 1,004 ng•h/ml, rispettivament.

Assorbiment

Wara għoti orali lil pazjenti adulti, TMZ jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet jintlaħqu anki 20 minuta wara li jkun ingħata (ħin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ ittikkettat b’14C, il-medja tal-ammont ta’ 14C fl-ippurgar matul is-7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ jeħel b’mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteraġixxi ma’ sustanzi li jeħlu ħafna mal-proteini.

Studji PET fil-bniedem u dejta ta’ qabel l-użu kliniku jindikaw li TMZ jaqsam malajr mill-barriera ta’ bejn id-demm u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF kien konfermat f’pazjent wieħed; l-esponiment għal CSF ibbażata fuq l-AUC ta’ TMZ kien ta’ madwar 30 % ta’ dik fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life (t1/2) fil-plażma hija ta’ madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni ta’ l-eliminazzjoni ta’ 14C huwa dak renali. Wara għoti orali, madwar 5 % sa 10 % tad-doża tiġi rkuprata mhux mibdula fl-awrina fuq medda ta’ 24 siegħa, u l-bqija tiġi eliminata bħala aċidu temozolomide, 5‑aminoimidazole‑4‑carboxamide (AIC) jew metaboliti polari li ma ġewx identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b’mod skond id-doża. It-tneħħija tal-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi tal-farmakokinetika ta’ TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni wrew li t-tneħħija mill-plażma ta’ TMZ kienet indipendenti mill-età, funzjoni tal-kliewi jew l-użu tat-tabakk. Fi studju farmakokinetiku separat, il-profili farmakokinetiċi tal-plażma f’pazjenti b’indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied kienu jixbhu lil dawk osservati f’pazjenti b’funzjoni tal-fwied normali.

Pazjenti pedjatriċi kellhom AUC ogħla minn dak ta’ pazjenti adulti; madankollu, id-doża massima ttollerata (MTD) kienet ta’ 1,000 mg/m2 kull ċiklu kemm fit-tfal u kemm fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studi dwar l-effett tossiku minn ċiklu wieħed (dożaġġ ta’ 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3‑ u 6‑ċikli kienu magħmula fuq firien u klieb. It-targits primarji tat-tossiċità inkludew il-mudullun, is-sistema limforetikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f’dożi aktar qawwija, li kkaġunaw il-mewt lil 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet deġenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet riversibbli, ħlief f’eventi avversi fis-sistema riproduttiva ta’ l-irġiel u fid-deġenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minħabba li d-dożi implikati fid-deġenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-ebda effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma kinetx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa aġent *alkylating* embrijotossiku, teratoġeniku, u ġenotossiku. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensittiv tat-tossiċità. Varjetà ta’ neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarji, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta’ 6‑ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-ebda tumuri jew tibdil pri-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidhru li huma partikularment sensittivi għall-effetti onkoġeniċi ta’ TMZ, bl-ewwel tumuri li jseħħu fi żmien 3‑xhur mill-bidu tad-dożaġġ. Il-perijodu ta’ *latency* huwa qasir ħafna, anke għal *alkylating agent*.

Ir-riżultati ta’ *chromosome aberration* tests ta’ l-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġeniċità.

Il-formulazzjoni li tingħata minn ġol-vina ikkawżat irritazzjoni lokali fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni kemm fil-fniek kif ukoll fil-firien. L-irritazzjoni kienet mumentanja u ma kinetx assoċjata ma’ ħsara dejjiema fit-tessuti.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Mannitol (E421)

Threonine

Polysorbate 80

Sodium citrate (għall-korrezzjoni tal-pH)

Hydrochloric acid konċentrat (għall-korrezzjoni tal-pH)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ: 4 snin

Soluzzjoni imħallta:

Wara li jitħallat, l-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 14‑il siegħa f’temperatura ta’ 25ºC, inkluż il-ħin ta’ l-infużjoni.

Minn lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħin ta’ ħażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta’ min qed jużah u s-soltu ma jkunx aktar minn 24 siegħa bejn 2 u 8ºC, sakemm it-taħlita ma tkunx saret taħt kundizzjonijiet ikkontrollati u validati asettiċi.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħzen fi friġġ (2ºC - 8ºC).

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjett issiġillat tal-ħġieġ ċar tat-tip I b’tapp tal-gomma bromobutyl u aluminium jiksi s-siġill b’għatu kulur il-ħawħ li tiftħu b’saba’. Kull kunjett fih 100 mg TMZ.

Temodal 2.5 mg/ml jiġi f’pakkett ta’ kunjett wieħed.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Wieħed għandu joqgħod attent meta juża Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. L-użu ta’ ingwanti u teknika asettika huma meħtieġa. Jekk Temodal 2.5 mg/ml jiġi f’kuntatt mal-ġilda jew mukuża, irid jinħasel mill-ewwel u sew bl-ilma u s-sapun.

Kull kunjett irid jiġi mħallat b’41 ml ilma għall-injezzjonijiet sterilizzat. Is-soluzzjoni li tifforma jkun fiha 2.5 mg/ml TMZ. Il-kunjetti għandhom jiġu mdawrin bil-mod u ma jitħawdux. Is-soluzzjoni għandha tiġi miflija u kwalunkwe kunjett li jkun fih xi frak m’għandux jintuża. Volum sa 40 ml tas-soluzzjoni mħallta għandu jinġibed, skond id-doża totali ordnata u ttrasferit ġo borża ta’ l-infużjoni vojta ta’ 250 ml (PVC jew poljolefin). Il-pajp tal-pompa għandu jitwaħħal mal-borża, it-tubi mlaħalħa bis-soluzzjoni u mbagħad magħluqa. Temodal 2.5 mg/ml għandu jingħata **biss** permezz ta’ infużjoni għal ġol vina fuq perijodu ta’ 90 minuta.

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni jista’ jingħata fl-istess pajp tal-IV ma’ injezzjoni ta’ 0.9% Sodium Chloride. Mhux kompatibbli ma’ soluzzjonijiet ta’ dextrose.

Fin-nuqqas ta’ aktar dejta, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn jew jingħata fl-istess tubi li ntużaw għal infużjoni oħra.

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta’ darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/023

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni : 26 ta’ Jannar, 1999

Data tal-aħħar tiġdid : 17 ta’ Diċembru, 2008

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**Ċ.** **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

Il-fuljett ta' tagħrif stampat tal-prodott mediċinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-

manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 5 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 5 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/024 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/025 (20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 20 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 20 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/013 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/014 (20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 100 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 100 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/015 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/016 (20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 140 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 140 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/017 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/018(20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 180 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 180 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 180 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/019 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/020 (20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA’ TEMODAL 250 mg**

**QRATAS ISSIĠILLATI B’MOD INDIVIDWALI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 250 mg kapsuli ibsin

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta’ temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas

20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, għajnejn jew imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/021 (5 kapsuli ibsin)

EU/1/98/096/022 (20 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Temodal 250 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 5 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 20 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 20 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 100 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 100 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 140 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 140 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 180 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 180 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA’ TEMODAL 250 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Temodal 250 mg kapsuli

temozolomide

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

kapsula waħda

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta’temozolomide.

Wara r-rikostituzzjoni, ml 1 ta’ soluzzjoni għall-infużjoni jkun fih 2.5 mg temozolomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: mannitol (E421), threonine, polysorbate 80, sodium citrate u hydrochloric acid konċentrat għall-korrezzjoni tal-pH.

Għas-sodium, ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ 100 mg

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vina biss.

Għal użu ta’ darba biss.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Evita kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn jew l-imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Wara r-rikostituzzjoni, uża s-soluzzjoni fi żmien 14‑il siegħa f’temperatura ta’ 25ºC, inkluż il-ħin tal-infużjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/023

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-Ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

temozolomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta’temozolomide.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta’ soluzzjoni għall-infużjoni jkun fih 2.5 mg.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Mannitol (E421), threonine, polysorbate 80, sodium citrate u hydrochloric acid.

Għas-sodium, ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vina biss, biex jintuża darba biss.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Evita l-kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn, l-imnieħer.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Wara r-rikostituzzjoni: 14‑il siegħa f’temperatura ta’ 25ºC, inkluż il-ħin tal-infużjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/98/096/023

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Temodal 5 mg kapsuli ibsin**

**Temodal 20 mg kapsuli ibsin**

**Temodal 100 mg kapsuli ibsin**

**Temodal 140 mg kapsuli ibsin**

**Temodal 180 mg kapsuli ibsin**

**Temodal 250 mg kapsuli ibsin**

temozolomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Temodal u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Temodal

3. Kif għandek tieħu Temodal

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Temodal

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Temodal u għalxiex jintuża**

Temodal fih mediċina msejħa temozolamide. Din il-mediċina hija sustanza kontra t-tumuri.

Temodal jintuża għall-kura ta’ tipi speċifiċi ta’ tumuri fil-moħħ:

* f’adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata. Temodal l-ewwel jintuża ma’ radjuterapija (fażi konkomitanti tal-kura) u mbagħad waħdu (fażi ta’ kura b’monoterapija).
* fi tfal li għandhom minn 3 snin ’il fuq u f’pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme u astroċitoma anaplastika. Temodal jintuża f’dawn it-tumuri jekk jerġgħu joħorġu jew imorru għall-agħar wara kura standard.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Temodal**

**Tieħux Temodal**

1. jekk inti allerġiku għal temozolomide jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
2. jekk kellek reazzjoni allerġika għal dacarbazine (kura kontra l-kanċer, kultant imsejħa DTIC). Sinjali ta’ reazzjoni allerġika jinkludu ħakk, qtugħ ta’ nifs jew tħarħir, nefħa tal-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grieżem.
3. jekk ċerti tipi ta’ ċelluli tad-demm jonqsu b’mod serju (majelosuppressjoni), bħal meta l-għadd taċ-ċelluli l-bojod tad-demm u l-għadd tal-plejtlets jitbaxxa. Dawn iċ-ċelluli tad-demm huma importanti biex tiġġieled l-infezzjoni u biex jagħqad id-demm kif suppost. Qabel tibda l-kura, it-tabib tiegħek ser janalizza d-demm biex ikum żgur li għandek biżżejjed minn dawn iċ-ċelluli.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Temodal,

- peress li inti trid tinżamm taħt osservazzjoni stretta għall-iżvilupp ta’ forma serja ta’ infezzjoni fis-sider imsejħa pulmonite bi Pneumocystis *jirovecii* (PCP). Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjostikat (glijoblastoma multiforme) tista’ tingħata Temodal għal 42 jum flimkien ma’ radjuterapija. F’dan il-każ, it-tabib tiegħek ser jordnalek ukoll mediċina biex tgħinek tevita din it-tip ta’ pnewmonja (PCP).

1. jekk qatt kellek jew jista’ jkun li issa għandek infezzjoni b’epatite B. Dan minħabba li Temodal jista’ jikkawża li l-epatite B terġa’ ssir attiva, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti se jiġu ċċekkjati b’attenzjoni mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel tinbeda l-kura.
2. jekk għandek għadd baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija), ċelluli bojod tad-demm u plejtlets jew problemi biex tgħaqqad id-demm qabel ma tibda l-kura, jew jekk int tiżviluppahom waqt il-kura. It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża, iwaqqaf għal ftit jew għal kollox il-kura jew ibiddel il-kura tiegħek. Jista’ jkollok bżonn ukoll trattamenti oħrajn. F’ċerti każi, jista’ jkun hemm bżonn li t-trattament b’Temodal jitwaqqaf. Ser isirulek testijiet tad-demm ta’ sikwit waqt il-kura sabiex ikunu immonitorjati l-effetti sekondarji ta’ Temodal fuq iċ-ċelluli tad-demm tiegħek.
3. peress li inti jista’ jkollok riskju żgħir ta’ bidliet oħra fiċ-ċelluli tad-demm, inkluża lewkemija.
4. jekk ikollok dardir (tħoss l-istonku mhux f’postu) u/jew rimettar, li huma assoċjati ta’ spiss ma’ l-effetti sekondarji ta’ Temodal (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista’ jordnalek mediċina (anti-emetika) biex tgħinek tevita r-rimettar.

Jekk tirremetti ta’ spiss qabel jew waqt il-kura, staqsi lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar ħin biex tieħu Temodal sakemm ir-rimettar ikun ikkontrollat. Jekk tirremetti wara li tieħu d-doża, terġax tieħu doża oħra fl-istess ġurnata.

1. jekk jitlagħlek id-deni jew joħorġulek is-sintomi ta’ infezzjoni, għamel kuntatt mat-tabib tiegħek mill-ewwel.

jekk għandek aktar minn 70 sena jista’ jkollok tendenza akbar li jaqbduk infezzjonijiet jew titbenġel jew li jkollok emorraġija.

jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi, id-doża tiegħek ta’ Temodal jista’ jkollha bżonn tkun irranġata.

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 snin peress li ma ġietx studjata. Hemm informazzjoni limitata f’pazjenti li għandhom ’l fuq minn 3 snin li ħadu Temodal.

**Mediċini oħra u Temodal**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan għaliex inti m’għandekx tiġi kkurata b’Temodal waqt it-tqala sakemm ma jkunx indikat b’mod ċar mit-tabib tiegħek.

Iridu jittieħdu prekawzjonijiet kontraċettivi effettivi mill-pazjenti nisa li jkunu jistgħu joħorġu tqal waqt li jkunu qegħdin jieħdu Temodal, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Għandek tieqaf tredda’ meta tkun qed tieħu kura b’Temodal.

**Fertilità fl-irġiel**

Temodal jista’ jikkawża infertilità permanenti. Pazjenti rġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva u m’għandux ikollhom tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jwaqqfu l-kura. Huwa rrakkomandat li jinkiseb parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Temodal jista’ jagħmlek tħossok għajjien jew bi ngħas. F’dan il-każ, issuqx, tużax għodda jew magni u ssuqx rota sakemm tara kif taffettwak din il-mediċina (ara sezzjoni 4).

**Temodal fih lactose**

Din il-mediċina fiha lactose (tip ta’ zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Temodal fih sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull kapsula, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Temodal**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ u tul tal-kura

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża korretta ta’ Temodal. Din hija bbażata skond id-daqs tiegħek (tul u piż), jekk għandekx tumur rikurrenti u jekk kellekx trattament bil-kemoterapija fil-passat.

Tista’ tingħata mediċini oħra (anti emetiċi) biex teħodhom qabel u/jew wara li tieħu Temodal biex tevita jew tikkontrolla d-dardir u r-rimettar.

*Pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati bi glioblastoma multiforme*:

Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjostikat, il-kura ser isseħħ f’żewġ fażijiet:

* kura ma’ radjuterapija (il-fażi konkomitanti) l-ewwel
* segwita b’Temodal waħdu (il-fażi ta’ monoterapija).

Waqt il-fażi konkomitanti, it-tabib tiegħek ser jibdielek Temodal b’doża ta’ 75 mg/m2 (doża tas-soltu). Ser tieħu din id-doża kuljum għal 42 jum (sa 49 jum) flimkien ma’ radjuterapija. Id-doża ta’ Temodal tista’ tkun ittardjata jew imwaqqfa, skond l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u kemm tiflaħ tieħu l-mediċina waqt il-fażi konkomitanti.

Meta r-radjuterapija tkun kompleta, twaqqaf il-kura għal 4 ġimgħat. Dan jagħtik ftit żmien sabiex ġismek jerġa’ jirkupra.

Imbagħad ser tibda il-fażi ta’ monoterapija.

Waqt il-fażi ta’ monoterapija, id-doża u l-mod kif tingħata Temodal f’din l-fażi ser tkun differenti. It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża eżatta għalik.

Jista’ jkun hemm sa 6 perijodi ta’ kura (ċikli). Kull wieħed idum 28 jum.

Ser tieħu d-doża l-ġdida ta’ Temodal waħedha darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem (“jiem ta’ dożaġġ”) ta’ kull ċiklu. L-ewwel doża se tkun ta’ 150 mg/m2. Imbagħad ikollok 23 jum mingħajr Temodal. Dan b’kollox ikun ċiklu ta’ kura ta’ 28 jum.

Wara jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Ser terġa’ tieħu Temodal darba kuljum għal 5 ijiem segwit bi 23 jum mingħajr Temodal. Id-doża ta’ Temodal tista’ tkun irranġata, ittardjata jew imwaqqfa għal kollox skond il-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u/jew kemm tkun tiflaħ għall-mediċina tiegħek f’kull ċiklu ta’ kura.

*Pazjenti b’tumuri li reġgħu ħarġu jew aggravaw (glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astroċitoma anaplastika) li qed jieħdu Temodal biss:*

Ċiklu ta’ kura b’Temodal jinkludi 28 jum.

Ser tieħu Temodal waħdu darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem. Din id-doża ta’ kuljum tiddependi fuq jekk irċevejtx kimoterapija minn qabel jew le.

Jekk qatt ma kellek kura b’kimoterapija, l-ewwel doża ta’ Temodal se tkun ta’ 200 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem. Jekk xi darba qabel kellek kura b’kimoterapija, l-ewwel doża ta’ Temodal se tkun ta’ 150 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem.

Imbagħad ser jkollok 23 jum mingħajr Temodal. Dan jammonta għal ċiklu ta’ kura ta’ 28 jum.

Wara jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Ser terġa tirċievi Temodal darba kuljum għal ħamest ijiem, segwit minn 23 jum mingħajr Temodal.

Qabel kull ċiklu ġdid ta’ kura, id-demm tiegħek jiġi eżaminat bex jaraw jekk id-doża ta’ Temodal għandhiex bżonn tinbidel. Skond ir-riżultati tat-testijiet tad-demm, it-tabib jista’ jirranġa d-doża għaċ-ċiklu li jmiss.

Kif għandek tieħu Temodal

Ħu d-doża ta’ Temodal li ordnawlek darba kuljum, l-aħjar kuljum fl-istess ħin tal-ġurnata.

Ħu l-kapsuli fuq stonku vojt; per eżempju, mill-anqas siegħa qabel ma tkun biħsiebek tieħu l-kolazzjon. Ibla’ l-kapsula(i) sħiħa/sħaħ ma’ tazza ilma. Tiftaħx, tfarrakx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk kapsula tkun imxaqqa, evita kuntatt tat-trab mal-ġilda, l-għajnejn jew l-imnieħer. Jekk inti bi żball iddaħħal xi ftit f’għajnejk jew f’imnieħrek, laħlaħ il-parti bl-ilma.

Skond id-doża li jordnawlek, jista’ jkollok bżonn tieħu aktar minn kapsula waħda f’daqqa, u maż-żmien b’qawwiet differenti (kontenut tas-sustanza attiva, f’mg). Il-kulur tal-qoxra tal-kapsula huwa differenti għal kull qawwa (ara t-tabella hawn taħt).

|  |  |
| --- | --- |
| Qawwa | Kulur tal-qoxra |
| Temodal **5 mg** kapsuli ibsin | aħdar |
| Temodal **20 mg** kapsuli ibsin | isfar |
| Temodal **100 mg** kapsuli ibsin | roża |
| Temodal **140 mg** kapsuli ibsin | blu |
| Temodal **180 mg** kapsuli ibsin | oranġjo |
| Temodal **250 mg** kapsuli ibsin | abjad |

Għandek taċċerta ruħek li tifhem eżattament u tiftakar dan li ġej:

* kemm għandek bżonn tieħu kapsuli fil-ġranet tad-doża. Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar biex jiktbuhielek (inkluż il-kulur).
* liema ġranet huma l-jiem tad-doża.

Irrevedi d-doża mat-tabib tiegħek kull darba li tibda ċiklu ġdid, minħabba li tista’ tkun differenti mill-aħħar ċiklu.

Dejjem għandek tieħu Temodal skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tiżbalja l-mod kif tieħu din il-mediċina, jista’ jkun hemm konsegwenzi serji għal saħħtek.

**Jekk tieħu Temodal aktar milli suppost**

Jekk b’mod aċċidentali tieħu aktar kapsuli Temodal milli kellek tieħu, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek minnufih.

**Jekk tinsa tieħu Temodal**

Ħu d-doża li nsejt kemm jista’ jkun malajr fl-istess ġurnata. Jekk tgħaddi ġurnata sħiħa, iċċekkja mat-tabib tiegħek. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk ikollok kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

* reazzjonijiet allergiċi serji (sensittività eċċessiva) (infafet, tħarħir jew xi problemi biex tieħu n-nifs),
* emorraġija bla kontroll,
* aċċessjonijiet (konvulżjonijiet),
* deni,
* tkexkix ta’ bard,
* uġigħ ta’ ras li ma jkunx irid jgħaddi.

It-trattament b’Temodal jista’ jikkawża tnaqqis f’ċerti tipi ta’ ċelluli tad-demm. Dan jista’ jikkawżalek żjieda fit-tbenġil jew emorraġija, anemija (nuqqas ta’ ċelluli ħomor tad-demm), deni, u tnaqqis fir-reżistenza għall-infezzjonijiet. It-tnaqqis taċ-ċelluli tad-demm normalment ma jdumx. F’xi każijiet jista’ jieħu fit-tul u jista’ jwassal għal forma serja ta’ anemija (anemija aplastika). It-tabib tiegħek għandu jeżaminalek d-demm tiegħek b’mod regolari għal xi tibdil, u ser jiddeċiedi jekk xi trattament speċifiku jkunx meħtieġ. F’xi każijiet, id-doża ta’ Temodal tiegħek titnaqqas jew il-kura titwaqqaf.

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati huma elenkati hawn taħt:

**Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 ) huma:**

* telf t’aptit, diffikultà biex titkellem, uġigħ ta’ ras
* rimettar, dardir, dijarea, stitikezza
* raxx, telf ta’ xagħar
* għeja

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 ) huma:**

* infezzjonijiet, infezzjonijiet fil-ħalq
* numru mnaqqas ta’ ċellui tad-demm (newtropenija, limfopenija, tromboċitopenija)
* reazzjoni allerġika
* żieda fiz-zokkor fid-demm
* indeboliment fil-memorja, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, ma tkunx tista’ torqod jew ma tkunx tista’ tibqa’ rieqed/rieqda
* indeboliment fil-koordinazzjoni u l-bilanċ
* diffikultà biex tikkonċentra, bidla fl-istat mentali jew fl-attenzjoni, tinsa’
* sturdament, sensazzjonijiet indeboliti, sensazzjonijiet ta’ tingiż, rogħda, togħma mhux normali
* telf parzjali tal-vista, vista mhux normali, vista doppja, għajnejn juġgħu
* truxija, żarżir fil-widnejn, uġigħ fil-widna
* tagħqid ta’ demm fil-pulmun jew fir-riġlejn, pressjoni għolja
* pulmonite, qtugħ ta’ nifs, bronkite, sogħla, infjammazzjoni fis-sinusis
* uġigħ fl-istonku jew fl-addome, stonku mqalleb/ħruq ta’ stonku, diffikultà biex tibla’
* ġilda xotta, ħakk
* ħsara fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġigħ u weġgħat fil-muskoli
* ġogi juġgħu, uġigħ fid-dahar
* tagħmel l-awrina b’mod frekwenti, diffikultà biex iżżomm l-awrina
* deni, sintomi bħal tal-influwenza, uġigħ, tħossok ma tiflaħx, riħ jew influwenza
* żamma ta’ fluwidu, riġlejn minfuħa
* żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
* telf ta’ piż, żieda fil-piż
* korriment ikkawżat minn radjazzjoni

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ) huma:**

* infezzjonijiet fil-moħħ (meningoenċefalite erpetika) inklużi każijiet fatali
* infezzjonijiet ta’ feriti
* infezzjonijiet ġodda jew attivati mill-ġdid ta’ ċitomegalovirus
* infezzjonijiet attivati mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
* kanċers sekondarji inkluża lewkimja
* għadd imnaqqas ta’ ċelluli tad-demm (panċitopenija, anemija, lewkopenija)
* dbabar ħomor taħt il-ġilda
* dijabete insipidus (sintomi jinkludu żieda fl-għamil tal-awrina u tħossok bil-għatx), livell baxx ta’ potassium fid-demm
* bidliet fil-burdata, alluċinazzjoni
* paraliżi parzjali, bidla fis-sens tax-xamm
* indeboliment fis-smigħ, infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
* palpitazzjonijiet (meta inti tista’ tħoss qalbek tħabbat), fwawar sħan
* stonku minfuħ, diffikultà biex tikkontrolla l-ippurgar, murliti, ħalq xott
* epatite u ħsara fil-fwied (inkluża insuffiċjenza fatali tal-fwied), kolestasi, żieda fil-bilirubin
* infafet fuq il-ġisem jew fil-ħalq, taqxir tal-ġilda, żbroff fil-ġilda, ġilda tiħmar u tuġgħa, raxx sever b’nefha fil-ġilda (inklużi l-keff tal-id u l-pala tas-sieq)
* żieda fis-sensittività għadd-dawl tax-xemx, urtikarja (ħorriqija), żieda fil-ħruġ tal-għaraq, bidla fil-kulur tal-ġilda
* diffikultà biex tagħmel l-awrina
* ħruġ ta’ demm mill-vaġina, irritazzjoni fil-vaġina, menstruazzjoni li ma sseħħx jew tkun qawwija, uġigħ fis-sider, impotenza sesswali
* rogħda, nefħa fil-wiċċ, bidla fil-kulur tal-ilsien, għatx, disturb fis-snien
* għajnejn xotti

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Temodal**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C.

Għid lill-ispiżjar jekk tinnota xi tibdil fid-dehra tal-kapsuli.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Temodal**

Is-sustanza attiva hija temozolomide.

*Temodal 5 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 5 mg temozolamide.

*Temodal 20 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 20 mg temozolamide.

*Temodal 100 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 100 mg temozolamide.

*Temodal 140 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 140 mg temozolamide.

*Temodal 180 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 180 mg temozolamide.

*Temodal 250 mg kapsuli ibsin*: Kull kapsula fiha 250 mg temozolamide.

Is-sustanzi l-oħra huma:

kontenut tal-kapsula:

anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid (ara sezzjoni 2 “Temodal fih lactose”).

qoxra tal-kapsula:

*Temodal 5 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate, yellow iron oxide (E 172), indigo carmine (E 132).

*Temodal 20 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate, yellow iron oxide (E 172).

*Temodal 100 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate, red iron oxide (E 172).

*Temodal 140 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate, indigo carmin (E 132).

*Temodal 180 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate, yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172).

*Temodal 250 mg kapsuli* *ibsin*: gelatin, titanium dioxide (E 171), sodium laurilsulfate.

linka ta’ l-istampar:

shellac, propylene glycol (E 1520), ilma purifikat, ammonium hydroxide, potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

**Kif jidher Temodal u l-kontenut tal-pakkett**

*Temodal* *5 mg kapsuli* *ibsin* għandhom parti opaka bajda, għatu opak aħdar, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"5 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

*Temodal* *20 mg kapsuli* *ibsin* għandhom parti opaka bajda, għatu opak isfar, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"20 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

*Temodal* *100 mg kapsuli* ibsin għandhom parti opaka bajda, għatu opak roża, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"100 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

*Temodal* *140 mg kapsuli* ibsin għandhom parti opaka bajda, għatu opak ċelesti, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"140 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

*Temodal* *180 mg kapsuli* ibsin għandhom parti opaka bajda, għatu opak oranġjo, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"180 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

*Temodal* *250 mg kapsuli* ibsin għandhom iż-żewġ partijiet opaki bojod, u huma stampati b’inka sewda. L-għatu stampat b’“TEMODAL”. Il-korp huwa stampat b’"250 mg", il-logo ta’ Schering-Plough u żewġ linji.

Il-kapsuli ibsin (kapsuli) għal użu mill-ħalq huma ssiġillati individwalment fi qratas u jingħataw f’kaxxi tal-kartun li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Waarderweg 39  2031 BN Haarlem  L-Olanda | **Manifattur**  Organon Heist bv  Industriepark 30  2220 Heist-op-den-Berg  Il-Belġju  Merck Sharp & Dohme B.V.  Waarderweg 39  2031 BN Haarlem  L-Olanda |

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel. +370 5 2780 247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Тел.: +359 2 819 3737  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg/Luxemburg**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**  MSD Pharma Hungary Kft.  Tel.: +36 1 888 5300  hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**  MSD Danmark ApS  Tlf.: + 45 4482 4000  dkmail@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta\_info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  medinfo@msd.de | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: +372 614 4200  dpoc.estonia@msd.com | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: +47 32 20 73 00  medinfo.norway@msd.com |
| **Eλλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε.  Τηλ: +30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: +351 21 4465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: +40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: +386 1 520 4201  msd\_slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: +421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Ιtalia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus\_info@merck.com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: +46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel.: +371 67025300  dpoc.latvia@msd.com |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni**

Temozolomide

|  |
| --- |
| **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**   1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah. 2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. 3. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4. |

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Temodal u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Temodal

3. Kif għandek tuża Temodal

4. Effetti sekondarji li possibbli

5. Kif taħżen Temodal

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Temodal u għalxiex jintuża**

Temodal fih mediċina msejħa temozolamide. Din il-mediċina hija sustanza kontra t-tumuri.

Temodal jintuża għall-kura ta’ tipi speċifiċi ta’ tumuri fil-moħħ:

* f’adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanjostikata. Temodal l-ewwel jintuża ma’ radjuterapija (fażi konkomitanti tal-kura) u mbagħad waħdu (fażi ta’ kura b’monoterapija).
* fi tfal li għandhom minn 3 snin ’il fuq u f’pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme u astroċitoma anaplastika. Temodal jintuża f’dawn it-tumuri jekk jerġgħu joħorġu jew imorru għall-agħar wara kura standard.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Temodal**

**Tużax Temodal**

1. jekk inti allerġiku għal temozolomide jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
2. jekk kellek reazzjoni allerġika għal dacarbazine (kura kontra l-kanċer, kulltant imsejħa DTIC). Sinjali ta’ reazzjoni allerġika jinkludu ħakk, qtugħ ta’ nifs jew tħarħir, nefħa tal-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grieżem.
3. jekk ċerti tipi ta’ ċelluli tad-demm jonqsu b’mod serju (majelosuppressjoni), bħal meta l-għadd taċ-ċelluli l-bojod tad-demm u l-għadd tal-plejtlets jitbaxxa. Dawn iċ-ċelluli tad-demm huma importanti biex tiġġieled l-infezzjoni u biex jagħqad id-demm kif suppost. Qabel tibda l-kura, it-tabib tiegħek ser janalizza d-demm biex ikum żgur li għandek biżżejjed minn dawn iċ-ċelluli.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Temodal.

1. peress li inti trid tinżamm taħt osservazzjoni stretta għall-iżvilupp ta’ forma serja ta’ infezzjoni fis-sider imsejħa pulmonite bi Pneumocystis *jirovecii* (PCP). Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjostikat (glijoblastoma multiforme) tista’ tingħata Temodal għal 42 jum flimkien ma’ radjuterapija. F’dan il-każ, it-tabib tiegħek ser jordnalek ukoll mediċina biex tgħinek tevita din it-tip ta’ pnewmonja (PCP).
2. jekk qatt kellek jew jista’ jkun li issa għandek infezzjoni b’epatite B. Dan minħabba li Temodal jista’ jikkawża li l-epatite B terġa’ ssir attiva, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti se jiġu ċċekkjati b’attenzjoni mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel tinbeda l-kura.
3. jekk għandek għadd baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija), ċelluli bojod tad-demm u plejtlets jew problemi biex tgħaqqad id-demm qabel ma tibda l-kura, jew jekk int tiżviluppahom waqt il-kura. It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża, iwaqqaf għal ftit jew għal kollox il-kura jew ibiddel il-kura tiegħek. Jista’ jkollok bżonn ukoll trattamenti oħrajn. F’ċerti każi, jista’ jkun hemm bżonn li t-trattament b’Temodal jitwaqqaf. Ser isirulek testijiet tad-demm ta’ sikwit waqt il-kura sabiex ikunu immonitorjati l-effetti sekondarji ta’ Temodal fuq iċ-ċelluli tad-demm tiegħek.

- peress li inti jista’ jkollok riskju żgħir ta’ bidliet oħra fiċ-ċelluli tad-demm, inkluża lewkemija.

1. jekk ikollok dardir (tħoss l-istonku mhux f’postu) u/jew rimettar, li huma assoċjati ta’ spiss ma’ l-effetti sekondarji ta’ Temodal (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista’ jordnalek mediċina (anti-emetika) biex tgħinek tevita r-rimettar
2. jekk jitlagħlek id-deni jew joħorġulek is-sintomi ta’ infezzjoni għamel kuntatt mat-tabib tiegħek mill-ewwel.
3. jekk għandek aktar minn 70 sena, jista’ jkun li jkollok tendenza akbar li jaqbduk l-infezzjonijiet, tbenġil jew fsada.
4. jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi, id-doża tiegħek ta’ Temodal tista’ tkun mibdula.

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 snin peress li ma ġietx studjata. Hemm informazzjoni limitata f’pazjenti li għandhom ’l fuq minn 3 snin li użaw Temodal.

**Mediċini oħra u Temodal**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina. Dan għaliex inti m’għandekx tiġi kkurata b’Temodal waqt it-tqala sakemm ma jkunx indikat b’mod ċar mit-tabib tiegħek.

Iridu jittieħdu prekawzjonijiet kontraċettivi effettivi mill-pazjenti nisa li jkunu jistgħu joħorġu tqal waqt li jkunu qegħdin jieħdu Temodal, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Għandek tieqaf tredda’ meta tkun qed tieħu kura b’Temodal.

**Fertilità fl-irġiel**

Temodal jista’ jikkawża infertilità permanenti. Pazjenti rġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva u m’għandux ikollhom tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jwaqqfu l-kura. Huwa rrakkomandat li jinkiseb parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Temodal jista’ jagħmlek tħossok għajjien jew bi ngħas. F’dan il-każ, issuqx tużax għodda jew magni u ssuqx rota sakemm tara kif taffettwak din il-mediċina (ara sezzjoni 4).

**Temodal fih sodium**

Din il-mediċina fiha 55.2 mg ta’ sodium f’kull kunjett il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f’kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.8% tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

**3. Kif għandek tuża Temodal**

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża korretta ta’ Temodal. Din hija bbażata skond id-daqs tiegħek (tul u piż), jekk għandekx tumur rikurrenti u jekk kellekx trattament bil-kemoterapija fil-passat.

Tista’ tingħata mediċini oħra (anti emetiċi) biex teħodhom qabel u/jew wara li tirċievi Temodal biex tevita jew tikkontrolla d-dardir u r-rimettar.

*Pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b’i glijoblastoma multiforme:*

Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjostikat, il-kura ssir f’żewġ fażijiet:

* kura ma’ radjuterapija (fażi konkomitanti) l-ewwel
* segwita minn kura b’Temodal waħdu (fażi ta’ monoterapija).

Waqt il-fażi konkomitanti, it-tabib tiegħek ser jibdielek Temodal b’doża ta’ 75 mg/m2 (doża tas-soltu). Ser tirċievi din id-doża kuljum għal 42 jum (sa 49 jum) flimkien ma’ radjuterapija. Id-doża ta’ Temodal tista’ tkun ittardjata jew imwaqqfa, skond l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u kemm tiflaħ tieħu l-mediċina waqt il-fażi konkomitanti.

Meta r-radjuterapija tkun kompleta, twaqqaf il-kura għal 4 ġimgħat. Dan jagħtik ftit żmien sabiex ġismek jerġa’ jirkupra.

Imbagħad ser tibda il-fażi ta’ monoterapija.

Waqt il-fażi ta’ monoterapija id-doża u l-mod kif tirċievi Temodal f’din l-fażi ser tkun differenti. It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża eżatta għalik.

Jista’ jkun hemm sa 6 perijodi ta’ kura (ċikli). Kull wieħed idum 28 jum.

Ser tirċievi d-doża l-ġdida ta’ Temodal waħedha darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem ta’ kull ċiklu. L-ewwel doża se tkun ta’ 150 mg/m2. Imbagħad ikollok 23 jum mingħajr Temodal. Dan b’kollox ikun ċiklu ta’ kura ta’ 28 jum.

Wara jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Ser terġa’ tirċievi Temodal darba kuljum għal 5 ijiem segwit bi 23 jum mingħajr Temodal.

Id-doża ta’ Temodal tista’ tkun irranġata, ittardjata jew imwaqqfa għal kollox skond il-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u/jew kemm tkun tiflaħ għall-mediċina tiegħek f’kull ċiklu ta’ kura.

*Pazjenti b’tumuri li reġgħu ħarġu jew aggravaw (glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astroċitoma anaplastika) li qed jirċievu Temodal biss:*

Ċiklu ta’ kura b’Temodal jieħu 28 jum.

Ser tirċievi Temodal waħdu darba kuljum għall-ewel ħamest ijiem. Din id-doża ta’ kuljum tiddependi fuq jekk irċevejtx kimoterapija minn qabel jew le.

Jekk qatt ma kellek kura b’kimoterapija, l-ewwel doża ta’ Temodal se tkun ta’ 200 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem. Jekk xi darba qabel kellek kura b’kimoterapija, l-ewwel doża ta’ Temodal se tkun ta’ 150 mg/m2 darba kuljum għall-ewwel ħamest ijiem.

Imbagħad ser jkollok 23 jum mingħajr Temodal. Dan jammonta għal ċiklu ta’ kura ta’ 28 jum.

Wara jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Ser terġa tirċievi Temodal darba kuljum għal ħamest ijiem, segwit minn 23 jum mingħajr Temodal.

Qabel kull ċiklu ġdid ta’ kura, id-demm tiegħek jiġi eżaminat bex jaraw jekk id-doża ta’ Temodal għandhiex bżonn tinbidel. Skond ir-riżultati tat-testijiet tad-demm, it-tabib jista’ jirranġa d-doża għaċ-ċiklu li jmiss.

**Kif jingħata Temodal**

Temodal ser jingħatalek mit-tabib tiegħek fi drip ġo vina (infużjoni għal ġol-vina), fuq perijodu ta’ madwar 90 minuta. L-ebda sit ta’ infużjoni m’hu aċċettabli ħlief vina.

**Jekk tuża Temodal aktar milli suppost**

Il-mediċina tiegħek ser tingħatalek minn professjonisti fil-kura tas-saħħa. Għalhekk mhux probabbli li ser tirċievi aktar Temodal milli suppost. Madankollu, jekk jiġrilek hekk, it-tabib jew infermier tiegħek ser jikkurawk kif jixraq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk ikollok kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

* reazzjonijiet allergiċi serji (sensittività eċċessiva) (infafet, tħarħir jew xi problemi biex tieħu n-nifs),
* emorraġija bla kontroll,
* aċċessjonijiet (konvulżjonijiet),
* deni,
* tkexkix ta’ bard,
* uġigħ ta’ ras li ma jkunx irid jgħaddi.

It-trattament b’Temodal jista’ jikkawża tnaqqis f’ċerti tipi ta’ ċelluli tad-demm. Dan jista’ jikkawżalek żjieda fit-tbenġil jew emorraġija, anemija (nuqqas ta’ ċelluli ħomor tad-demm), deni, u tnaqqis fir-reżistenza għall-infezzjonijiet. It-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli tad-demm normalment ma jdumx. F’xi każijiet, jista’ jieħu fit-tul u jista’ jwassal għal forma serja ta’ anemija (anemija aplastika). It-tabib tiegħek għandu jeżaminalek d-demm tiegħek b’mod regolari għal xi tibdil, u ser jiddeċiedi jekk xi trattament speċifiku jkunx meħtieġ. F’xi każijiet, id-doża ta’ Temodal tiegħek titnaqqas jew il-kura titwaqqaf.

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati huma elenkati hawn taħt:

**Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 ) huma:**

* telf t’aptit, diffikultà biex titkellem, uġigħ ta’ ras
* rimettar, dardir, dijarea, stitikezza
* raxx, telf ta’ xagħar
* għeja

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 ) huma:**

* infezzjonijiet, infezzjonijiet fil-ħalq
* numru mnaqqas ta’ ċellui tad-demm (newtropenija, limfopenija, tromboċitopenija)
* reazzjoni allerġika
* żieda fiz-zokkor fid-demm
* indeboliment fil-memorja, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, ma tkunx tista’ torqod jew ma tkunx tista’ tibqa’ rieqed/rieqda
* indeboliment fil-koordinazzjoni u l-bilanċ
* diffikultà biex tikkonċentra, bidla fl-istat mentali jew fl-attenzjoni, tinsa’
* sturdament, sensazzjonijiet indeboliti, sensazzjonijiet ta’ tingiż, rogħda, togħma mhux normali
* telf parzjali tal-vista, vista mhux normali, vista doppja, għajnejn juġgħu
* truxija, żarżir fil-widnejn, uġigħ fil-widna
* tagħqid ta’ demm fil-pulmun jew fir-riġlejn, pressjoni għolja
* pulmonite, qtugħ ta’ nifs, bronkite, sogħla, infjammazzjoni fis-sinusis
* uġigħ fl-istonku jew fl-addome, stonku mqalleb/ħruq ta’ stonku, diffikultà biex tibla’
* ġilda xotta, ħakk
* ħsara fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġigħ u weġgħat fil-muskoli
* ġogi juġgħu, uġigħ fid-dahar
* tagħmel l-awrina b’mod frekwenti, diffikultà biex iżżomm l-awrina
* deni, sintomi bħal tal-influwenza, uġigħ, tħossok ma tiflaħx, riħ jew influwenza
* żamma ta’ fluwidu, riġlejn minfuħa
* żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
* telf ta’ piż, żieda fil-piż
* korriment ikkawżat minn radjazzjoni

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ) huma:**

* infezzjonijiet fil-moħħ (meningoenċefalite erpetika) inklużi każijiet fatali
* infezzjonijiet ta’ feriti
* infezzjonijiet ġodda jew attivati mill-ġdid ta’ ċitomegalovirus
* infezzjonijiet attivati mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
* kanċers sekondarji inkluża lewkimja
* għadd imnaqqas ta’ ċelluli tad-demm (panċitopenija, anemija, lewkopenija)
* dbabar ħomor taħt il-ġilda
* dijabete insipidus (sintomi jinkludu żieda fl-għamil tal-awrina u tħossok bil-għatx), livell baxx ta’ potassium fid-demm
* bidliet fil-burdata, alluċinazzjoni
* paraliżi parzjali, bidla fis-sens tax-xamm
* indeboliment fis-smigħ, infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
* palpitazzjonijiet (meta inti tista’ tħoss qalbek tħabbat), fwawar sħan
* stonku minfuħ, diffikultà biex tikkontrolla l-ippurgar, murliti, ħalq xott
* epatite u ħsara fil-fwied (inkluża insuffiċjenza fatali tal-fwied), kolestasi, żieda fil-bilirubin
* infafet fuq il-ġisem jew fil-ħalq, taqxir tal-ġilda, żbroff fil-ġilda, ġilda tiħmar u tuġgħa, raxx sever b’nefha fil-ġilda (inklużi l-keff tal-id u l-pala tas-sieq)
* żieda fis-sensittività għadd-dawl tax-xemx, urtikarja (ħorriqija), żieda fil-ħruġ tal-għaraq, bidla fil-kulur tal-ġilda
* diffikultà biex tagħmel l-awrina
* ħruġ ta’ demm mill-vaġina, irritazzjoni fil-vaġina, menstruazzjoni li ma sseħħx jew tkun qawwija, uġigħ fis-sider, impotenza sesswali
* rogħda, nefħa fil-wiċċ, bidla fil-kulur tal-ilsien, għatx, disturb fis-snien
* għajnejn xotti

Temodal trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Minbarra l-effetti sekondarji elenkati fuq, bl-użu tat-trab għal soluzzjoni għall-infużjoni ta’ Temodal jista’ jseħħ ukoll dan li ġej: uġigħ, irritazzjoni, ħakk, sħana, nefħa jew ħmura fil-post tal-injezzjoni; anke tbenġil (ematoma).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Temodal**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal, l-aħjar f’armarju maqful. Jekk jibilgħuh b’mod aċċidentali jista’ joqtolhom.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2ºC – 8ºC).

Ladarba l-mediċina tiegħek tkun ippreparata għall-infużjoni (rikostitwita), is-soluzzjoni tista’ tinħażen f’temperatura ambjentali (25ºC) sa 14-il siegħa, inkluż il-ħin ta’ l-infużjoni.

Is-soluzzjoni rrikostitwita m’għandhiex tintuża jekk titlef il-kulur jew jidher xi frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Temodal**

Is-sustanza attiva hija temozolomide. Kull kunjett fih 100 mg temozolomide. Wara li jitħallat, kull ml ta’ soluzzjoni għall-infużjoni jkun fih 2.5 mg temozolomide.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), threonine, polysorbate 80, sodium citrate (għall-korrezzjoni tal-pH) u hydrochloric acid konċentrat (għall-korrezzjoni tal-pH) (ara sezzjoni 2).

**Kif jidher Temodal u l-kontenut tal-pakkett**

It-trab tas-soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab abjad. Temodal jiġi f’kunjett tal-ħġieġ, b’tapp tal-gomma butyl u siġill ta’ l-aluminium b’għatu li jinfetaħ b’saba.

Kull pakkett fih kunjett 1 ta’ 100 mg temozolomide.

|  |  |
| --- | --- |
| **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Waarderweg 39  2031 BN Haarlem  L-Olanda | **Manifattur**  Organon Heist bv  Industriepark 30  2220 Heist-op-den-Berg  Il-Belġju  Merck Sharp & Dohme B.V.  Waarderweg 39  2031 BN Haarlem  L-Olanda |

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel. +370 5 2780 247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Тел.: +359 2 819 3737  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg/Luxemburg**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**  MSD Pharma Hungary Kft.  Tel.: +36 1 888 5300  hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**  MSD Danmark ApS  Tlf.: + 45 4482 4000  dkmail@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta\_info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  medinfo@msd.de | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: +372 614 4200  dpoc.estonia@msd.com | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: +47 32 20 73 00  medinfo.norway@msd.com |
| **Eλλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε.  Τηλ: +30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: +351 21 4465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: +40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: +386 1 520 4201  msd\_slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: +421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Ιtalia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus\_info@merck.com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: +46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel.: + 371 67025300  dpoc.latvia@msd.com |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Wieħed għandu joqgħod attent meta juża Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. L-użu ta’ ingwanti u teknika asettika huma meħtieġa. Jekk Temodal 2.5 mg/ml jiġi f’kuntatt mal-ġilda jew mukuża, irid jinħasel mill-ewwel u sew bl-ilma u s-sapun.

Kull kunjett irid jiġi mħallat b’41 ml ilma għall-injezzjonijiet sterilizzat. Is-soluzzjoni li tifforma jkun fiha 2.5 mg/ml TMZ. Il-kunjetti għandhom jiġu mdawrin bil-mod u ma jitħawdux. Is-soluzzjoni għandha tiġi miflija u kwalunkwe kunjett li jkun fih xi frak m’għandux jintuża. Il-prodott li jkun ġie mħallat għandu jintuża fi żmien 14‑il siegħa, inkluż il-ħin għall-infużjoni.

Volum sa 40 ml tas-soluzzjoni mħallta għandu jinġibed, skond id-doża totali ordnata u ttrasferit ġo borża ta’ l-infużjoni vojta ta’ 250 ml (PVC jew poljolefin). Il-pajp tal-pompa għandu jitwaħħal mal-borża, it-tubi mlaħalħa bis-soluzzjoni u mbagħad magħluqa. Temodal 2.5 mg/ml għandu jingħata **biss** permezz ta’ infużjoni għal-ġol vina fuq perijodu ta’ 90 minuta.

Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infużjoni jista’ jingħata fl-istess pajp tal-IV ma’ injezzjoni ta’ 0.9% Sodium Chloride. Mhux kompatibbli ma’ soluzzjonijiet ta’ dextrose.

Fin-nuqqas ta’ aktar dejta, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn jew jingħata fl-istess tubi li ntużaw għal infużjoni oħra.

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta’ darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.